

GENETIK

Biologie - Band C

Jonas Lauener

jolau.ch

Inhalt

Grundlagen	4
Was ist ein Gen?	4
Grundbegriffe	4
Zellwachstum und Zellvermehrung	4
Haploide und diploide Zellen	4
Karyogramm (karyon; Kern)	5
Mitose (Zellzyklus)	6
Interphase	6
Prophase (pro; vor)	6
Metaphase (meta; zwischen)	7
Anaphase (ana; auf)	7
Telophase (telos; Ende)	7
Teilung des Cytoplasma (Cytokinese)	8
Ablauf Mitose – Fotostrecke	8
Meiose (Reduktionsteilung)	9
Rekombination	10
Fortpflanzung	11
Ungeschlechtliche Fortpflanzung	11
Geschlechtliche Fortpflanzung	11
<i>Fortpflanzung bei Blütenpflanzen</i>	11
Geschlechtsbestimmung	11
Regeln der Vererbung	12
Mendelsche Regeln	12
Monohybrider Erbgang	13
<i>Test auf Reinerbigkeit</i>	14
Dihybrider Erbgang	15
<i>Rückkreuzung</i>	16
Tri- und polyhybride Erbgänge	16
Intermediäre Vererbung (unvollständige Dominanz)	16
Multiple und letale Allele	16
Extrachromosomale Vererbung	16
Genwirkung – Modifikation – Mutation	17
Modifikation	17
Mutation	17
<i>Genommutation</i>	18
<i>Chromosomenmutation</i>	18
<i>Genmutation</i>	18
Humangenetik	19
Vererbung des Geschlechts	19
<i>Barr-Körperchen</i>	19
Vererbung monogener Merkmale	19
Stammbaumanalyse	19
<i>Symbole</i>	19
<i>Übersicht über die Erbgänge</i>	19
<i>Vorgehen</i>	20

Autosomale Erbkrankheiten.....	21
<i>Autosomal-dominanter Erbgang</i>	21
<i>Autosomal-rezessiver Erbgang</i>	21
X-chromosomale Erbkrankheiten.....	21
<i>X-chromosomal-rezessiver Erbgang</i>	21
<i>X-chromosomal-dominanter Erbgang</i>	21
Häufigkeit von Erbkrankheiten.....	22
Chromosomenanomalien (als Folge von Mutationen).....	22
<i>Genommutationen - Numerische Chromosomenanomalien</i>	22
Zusammensetzung der Gene	23
Nucleinsäure	23
<i>Bausteine</i>	23
<i>Peptide (Nucleotidketten)</i>	24
<i>Räumliche Struktur</i>	25
Verpackung der DNA	25
<i>Heterochromatin</i>	25
<i>DNA von Mitochondrien und Plastiden</i>	25
Replikation der DNA	26
<i>Ablauf der Replikation</i>	26
<i>DNA-Polymerase</i>	26
Vom Gen zum Protein	27
Transkription	27
Translation	28
<i>Ablauf</i>	29
Genetischer Code	31
<i>Leseraster</i>	31
<i>DNA zum Protein</i>	32
Bearbeitung und Versand der Eiweisse	32
Bearbeitung der prä-mRNA bei Eukaryoten.....	33
<i>Veränderung der Enden</i>	33
<i>Spleissen</i>	33
<i>Alternatives Spleissen</i>	33
Veränderung der DNA bei Genmutationen.....	34
<i>Punktmutationen</i>	34
<i>Einfügen oder Entfernen von Nucleotiden</i>	34
<i>Ursachen</i>	34
Genregulation	35
Operon-Modell (Prokaryoten).....	35
<i>Repression: Hemmung durch Endprodukt</i>	35
<i>Induktion: Aktivierung durch Ausgangsstoff</i>	36
<i>Repression vs. Induktion</i>	37
<i>Erhöhung der Genaktivität</i>	37
Genreregulation bei Eukaryoten	37

Grundlagen

Was ist ein Gen?

*Ein Gen ist ein Abschnitt der DNA,
der die Information für die Herstellung eines RNA-Moleküls enthält.*

Grundbegriffe

Phän	Erkennbares Merkmal
Gen	Erbanlage für Phän
Allel	Varianten eines Gens, die zu unterschiedlichen Merkmalsformen führen
Merkmalsform	Ausbildung der Merkmale; wird durch die Gene bzw. Allele bestimmt und oft durch die Umwelt beeinflusst
Chromatin	Chromatinfaser bestehen aus DNA und Eiweissen
Chromosomen	Mehrfach spiralisierte Chromatinfaser → Chromatiden
Centromer	Verbindet Schwesterchromatiden zu Chromosomen

Zellwachstum und Zellvermehrung

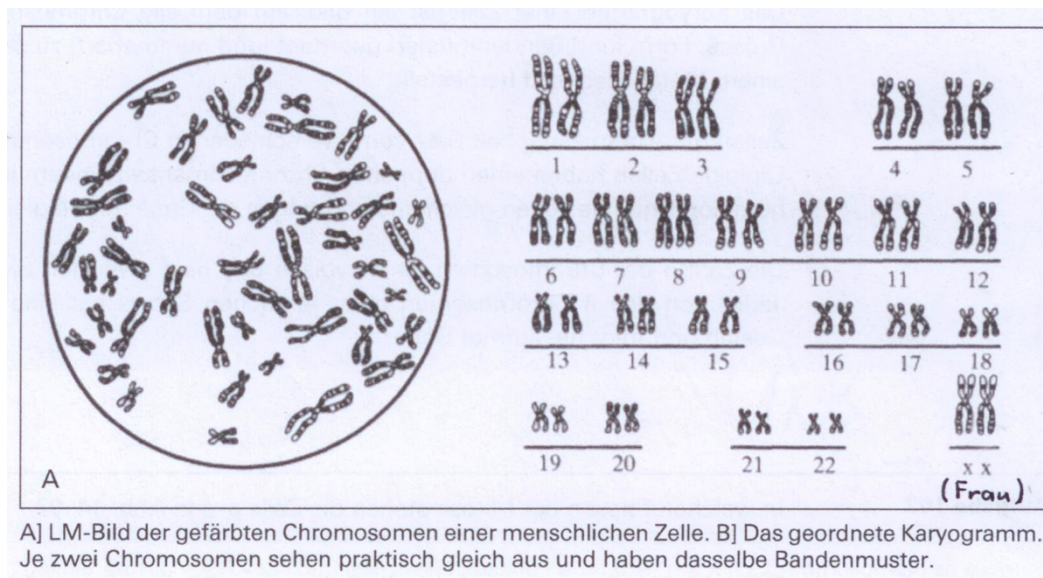
- Einzeller: Fortpflanzung und Vermehrung
 - Zwei „junge“ Zellen entstehen → kein Alterstod
- Ungeschlechtlich: Nachkommen haben gleiches Erbgut wie *der* Elter
- Vielzeller: Wachstum, Ersatz und Reparatur
 - Fortpflanzung: Nur, wenn Zellen vom Körper abtrennen und neues Lebewesen bilden

Haploide und diploide Zellen

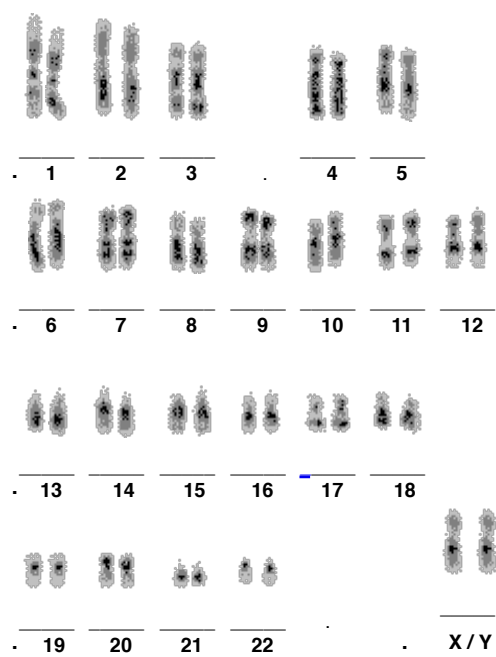
- Haploid (haploos; einfach)
 - Alle Chromosomen unterscheiden sich in Grösse und Gestalt
 - Einfacher Chromosomensatz
 - Einzeller und Keimzellen
 - n Chromosomen (Mensch $n = 23$)
- Diploid (diploos; doppelt)
 - Zweifacher Chromosomensatz
 - Die meisten Vielzeller
 - $2n$ Chromosomen
- Homologie
 - Zwei Chromosomen sehen praktisch gleich aus

Karyogramm (karyon; Kern)

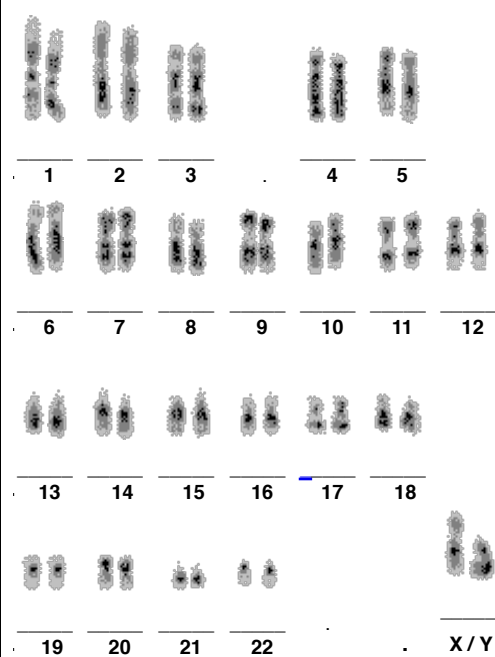
1. Mit Farbstoffen behandeln → spezifisches Bandenmuster wird sichtbar
2. Zelle wird zur Teilung gebracht und während Metaphase fotografiert (alle Chromosome in einer Ebene angeordnet)
3. Nach Grösse und Form identifizieren und anordnen



Karyogramm von gesunder Frau

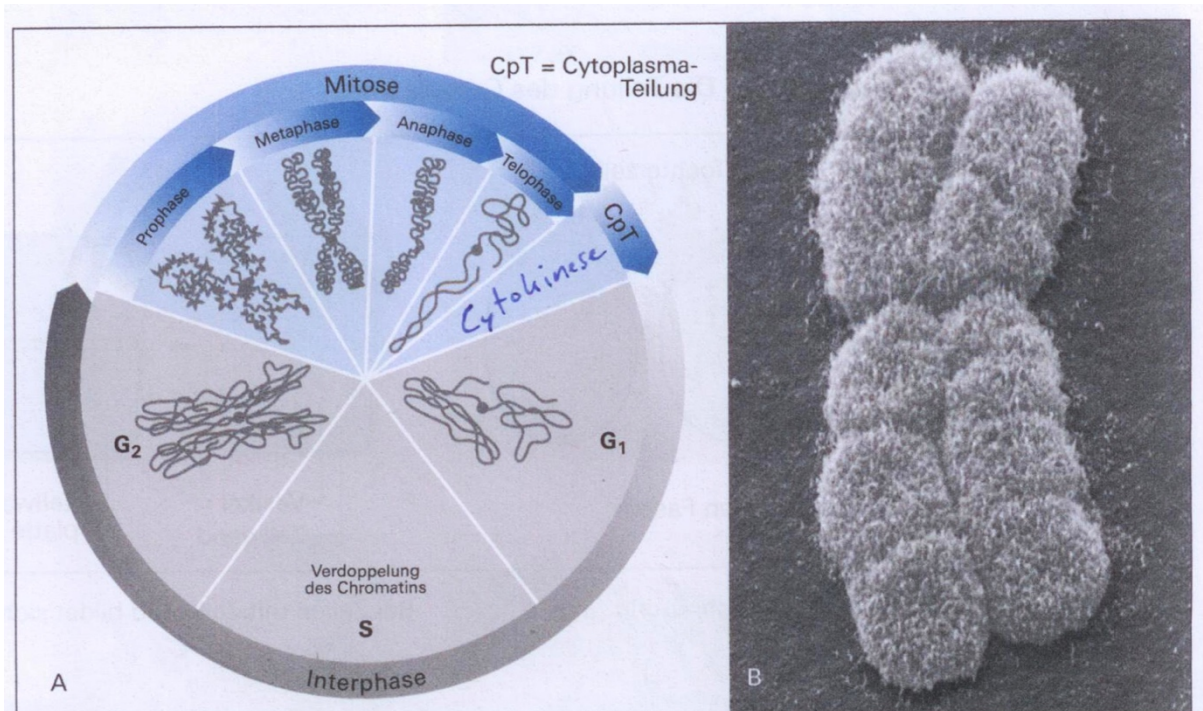


Karyogramm von gesundem Mann



Mitose (Zellzyklus)

Zahl der Chromosomen bleibt konstant

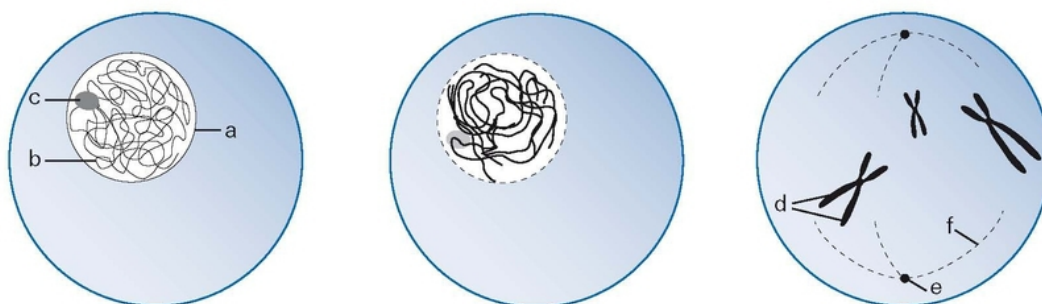


A] Schematische Darstellung der Veränderung des Chromatins im Zellzyklus. Nur während der Mitose liegt das Chromatin in Form von Chromosomen vor. B] Ein Zweichromatiden-Chromosom (während der Metaphase) im EM bei 30 000facher Vergrößerung.

Interphase

- Interphasekern steuert Zelle
- G₁-Phase (Gap)
 - Zellwachstum und Bildung von Organellen
 - Proteinbiosynthese und RNA-Synthese
- S-Phase (Synthese)
 - Verdoppelt DNA für nächste Teilung (dauert ca. 8h)
- G₂-Phase
 - Weiteres Wachstum und Proteinbiosynthese und RNA-Synthese

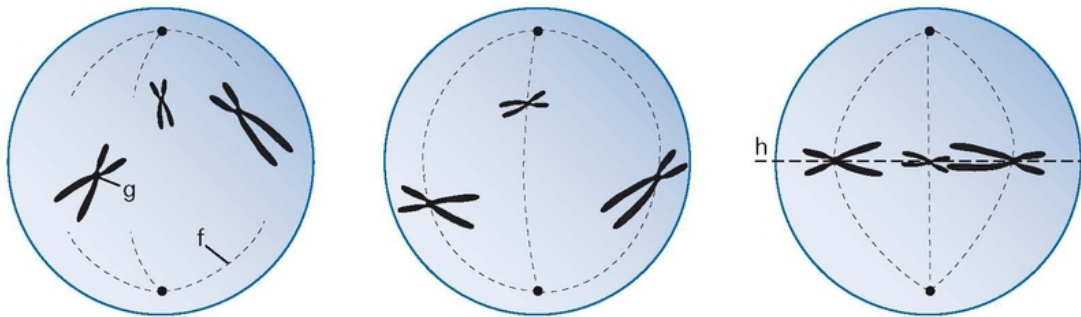
Prophase (pro; vor)



In der Prophase spiralisieren sich die Chromatinfasern (b) zu Chromatiden (d). Kernhülle (a) und Kernkörperchen (c) lösen sich auf. Der Spindelapparat (f) bildet sich von den beiden Polen (e) aus.

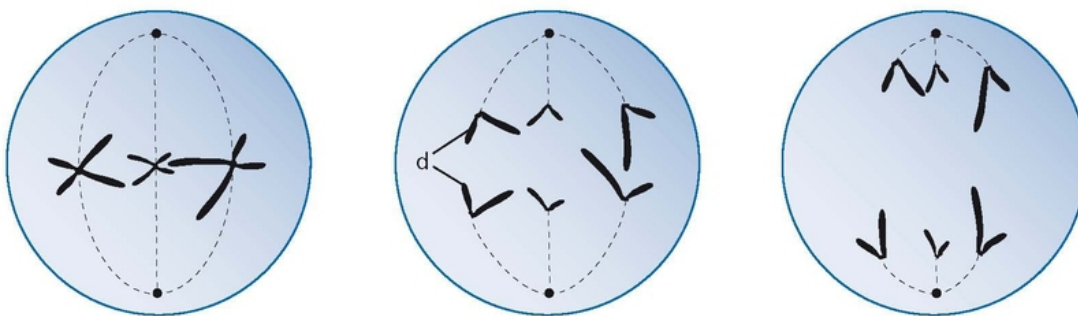
- Werden aufspiralisiert (und sichtbar im LM) → Zweichromatiden-Chromosomen
- DNA kann so nicht genutzt werden

Metaphase (meta; zwischen)



In der Metaphase verbinden sich die Spindelfasern (f) mit den Centromeren (g) und ziehen die Chromosomen in die Äquatorialebene (h).

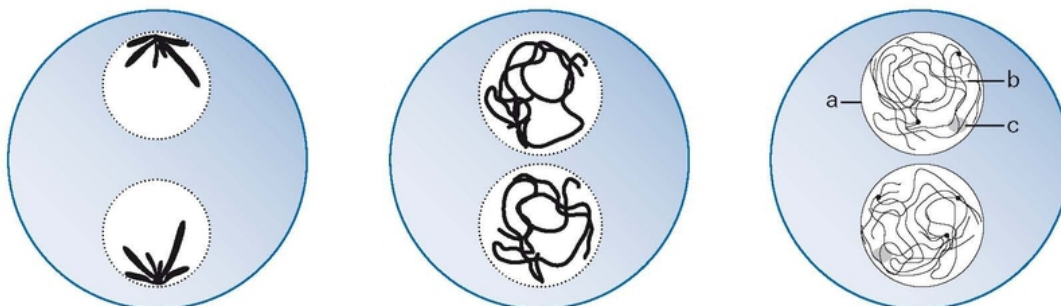
Anaphase (ana; auf)



In der Anaphase werden die Schwesterchromatiden (d) getrennt und zu den Polen bewegt.

- Findet im Zellplasma statt (Kernhülle ist ja aufgelöst)
- Werden nach Trennung Einchromatid-Chromosomen genannt
- Zahl der Chromosomen bleibt also unverändert

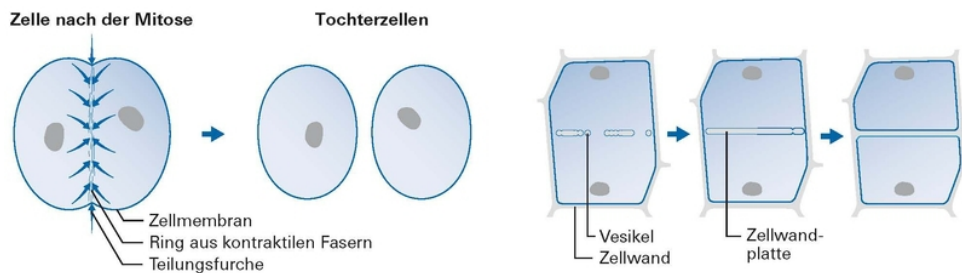
Telophase (telos; Ende)



In der Telophase bilden sich Kernkörperchen (c) und Kernhülle (a). Die Chromosomen entspiralisieren sich zu Chromatinfasern (b). Der Spindelapparat löst sich auf.

Neue Kernhülle entsteht aus Vesikeln und Fragmenten der *alten* Kernhülle

Teilung des Cytoplasma (Cytokinese)



Wandlose Zellen teilen sich durch Einschnürung.

Bei Zellen mit Zellwand bildet sich eine neue Trennwand.

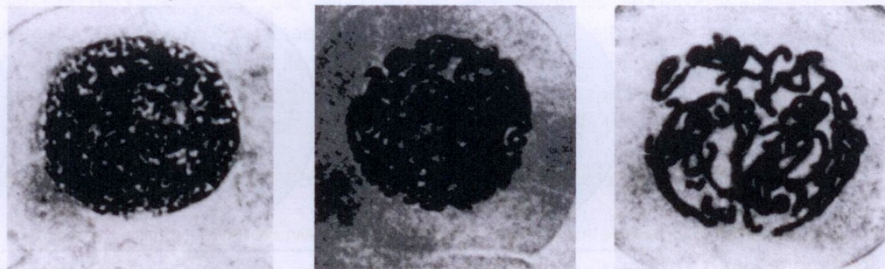
- Nach dem Kern teilt sich das Cytoplasma → Zelle wird in gleich grosse Hälften geteilt
- Organellen sind gleichmässig verteilt und in grosser Zahl → werden also auf beide Hälften verteilt

Ablauf Mitose – Fotostrecke

[Abb. 14-5] Der Ablauf der Mitose in Zellen aus der Wurzelspitze der Königsllilie

Prophase

Kernhülle und Kernkörperchen lösen sich auf, die Chromatinfasern spiralisieren sich zu Chromatiden.



Metaphase

Die Centromere der Chromosomen werden mit dem Spindelapparat verbunden und in die Äquatorialebene der Zelle gezogen.



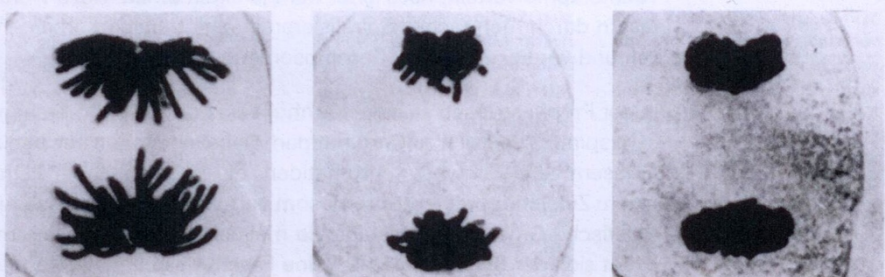
Anaphase

Die Schwesterchromatiden werden getrennt und wandern den Spindelfasern entlang zu einem der beiden Pole.

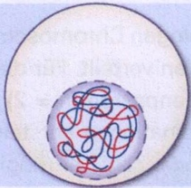
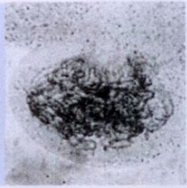

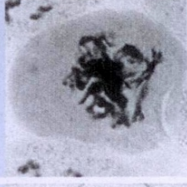
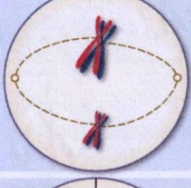

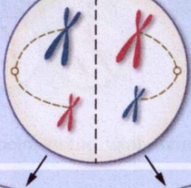


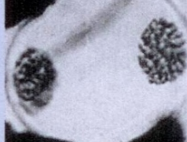
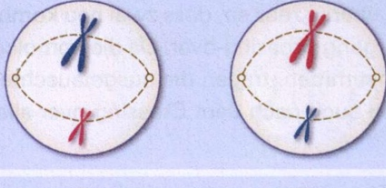


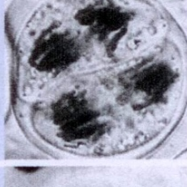


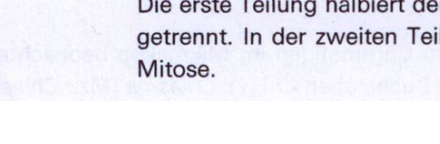
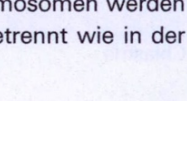


Telophase

Die Kernhüllen und die Kernkörperchen bilden sich. Die Chromatinfasern entspiralisieren sich. Der Spindelapparat löst sich auf.



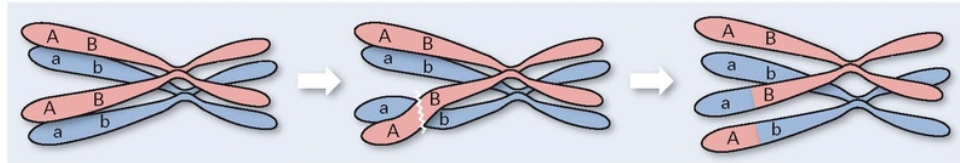
Meiose (Reduktionsteilung)

Prophase I		Die Chromatinfasern spiralisieren sich zu Chromatiden. Die identischen Schwesterchromatiden liegen nebeneinander und sind am Centromer zu einem Chromosom verbunden. Kernkörperchen und Kernhülle lösen sich auf.	
Crossing over		Im Plasma entsteht der Spindelapparat. Die homologen Chromosomen paaren sich, je vier Chromatiden bilden eine Tetrade.	
Metaphase I		Die Chromosomen werden mit dem Spindelapparat verbunden. An jedem Centromer setzen Fasern zu beiden Polen an. Sie ziehen die Centromere der gepaarten Chromosomen in die Äquatorialebene der Zelle.	
Anaphase I		Im Gegensatz zur Mitose trennen sich in der Anaphase I der Meiose die homologen Chromosomen. Je ein Chromosom wandert zu einem Pol. An jedem Pol sammelt sich ein haploider Satz von Chromosomen. Jedes Chromosom besteht immer noch aus zwei Chromatiden.	
Telophase I		Durch die Teilung des Cytoplasmas entstehen zwei haploide Zellen. Der Spindelapparat verschwindet in beiden Zellen. Die Chromosomen können sich vorübergehend etwas entspiralisieren.	
Prophase II		Die Chromatinfasern spiralisieren sich wieder vollständig und ein neuer Spindelapparat entsteht.	
Metaphase II		Die Centromere der Chromosomen werden mit dem Spindelapparat verbunden und in die Äquatorialebene der Zelle gezogen.	
Anaphase II		Wie bei einer Mitose trennen sich die beiden Schwesterchromatiden von jedem Chromosom und wandern zu einem der beiden Pole.	
Telophase II		In der Telophase bilden sich Kernhülle und Kernkörperchen, der Spindelapparat löst sich auf. Jede Chromatide entspiralisiert sich zu einer Chromatinfaser. Durch die Teilung des Cytoplasmas entstehen vier haploide Zellen.	

Die erste Teilung halbiert den Chromosomensatz: Die homologen Chromosomen werden getrennt. In der zweiten Teilung werden die Schwesterchromatiden getrennt wie in der Mitose.

Rekombination

- In der ersten und zweiten Teilung werden die homologen Chromosomen der diploiden Zellen zufällig verteilt
- Crossing-over
 - Chromatiden tauschen im Tetradenstadium (nach der Paarung der Homologen bzw. vor der ersten meiotischen Teilung) Stücke aus
 - Kein seltenes Ereignis



A und a sind Allele von Gen 1, B und b sind Allele von Gen 2. Bei einem Crossing-over werden die Allele der gekoppelten Gene 1 und 2 ausgetauscht (A mit a bzw. B mit b). Sie sind danach neu kombiniert: Ab und aB statt AB und ab.

Fortpflanzung

Bildung von artgleichen Nachkommen

Ungeschlechtliche Fortpflanzung

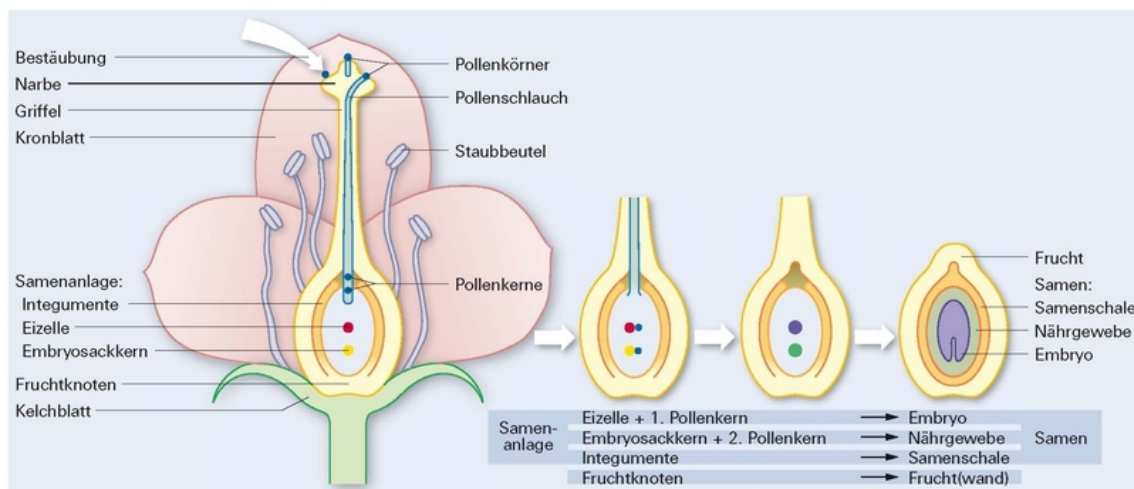
- Nachkomme hat nur einen Elter und besitzt dasselbe Erbgut
- Zellteilung bei Einzeller, Pflanzen wie Fadenalgen

Geschlechtliche Fortpflanzung

- Erbgut von zwei Eltern → neue Merkmalskombinationen
- Zwitter → können Eier und Spermien bilden

Fortpflanzung bei Blütenpflanzen

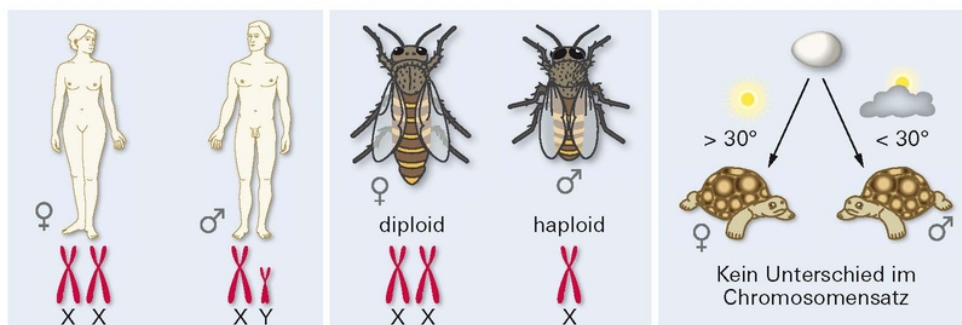
- Weibliche Organe → Stempel
- Männliche Organe → Staubblätter



Bei der geschlechtlichen Fortpflanzung der Blütenpflanzen findet nach der Bestäubung, bei der Pollenkörner übertragen werden, eine doppelte Befruchtung statt. Aus der Eizelle (rot) und dem 1. Pollenkern (blau) entsteht der Embryo (violett), aus dem Embryosackkern (gelb) und dem 2. Pollenkern (blau) das Nährgewebe (grün). Die Integumente bilden die Samenschale, die Wand des Fruchtknotens wird zur Fruchtwand.

Bei der geschlechtlichen Fortpflanzung der Blütenpflanzen wird der männliche Gamet im Pollenkorn auf die Narbe übertragen (Bestäubung). Vom Pollenkorn wächst ein Schlauch mit zwei Pollenkernen durch den Griffel zur Samenanlage mit der Eizelle. Ein haploider Pollenkern verschmilzt mit dem haploiden Kern der Eizelle, einer mit dem Embryosackkern (Doppelbefruchtung). Aus der befruchteten Eizelle entsteht der diploide Embryo, der sich zur Tochterpflanze entwickelt. Aus dem befruchteten Embryosackkern entsteht das Nährgewebe des Samens, das den Embryo versorgt. Die ganze Samenanlage wird zum Samen, der Fruchtknoten zur Frucht. Samenschale und Frucht dienen dem Schutz und der Verbreitung des Embryos.

Geschlechtsbestimmung



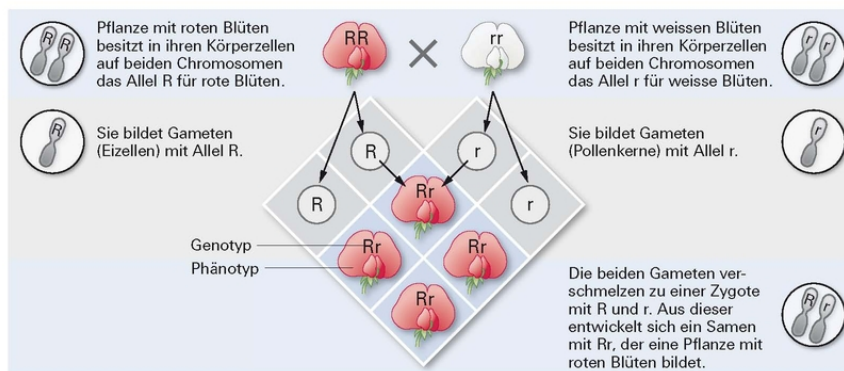
Regeln der Vererbung

Reinerbig	Nachkommen von Selbstbefruchtung habe alle die gleichen Merkmalsform wie die Mutterpflanze
Hybride	Kreuzung von zwei reinerbigen Pflanzen Unterscheidung nur in einem Merkmal → monohybride Kreuzung Zwei bzw. drei Merkmale → dihybrid bzw. trihybrid
P, F₁, F₂	P-Generation (parental), F ₁ -Generation (filia; Tochter), F ₂ (3. Generation)
Homozygot	Reinerbig, beide homologe Chromosomen dasselbe Allel
Heterozygot	Mischerbig, unterschiedliche Allele auf diploiden Zellen
dominant – rezessiv	Dominant → setzt sich durch rezessiv → kein Einfluss auf das Merkmal
Intermediär	Unvollständig Dominant Beide Allele beeinflussen die Ausbildung des Merkmals z.B. Hautpigmentierung
Phän	Merkmal
Gen	Erbanlage für ein Phän
Allele	Varianten eines Gens für das Merkmal
Phänotyp	Erscheinungsbild eines Lebewesens d.h. die Gesamtheit aller Phäne
Genotyp	Alle Erbanlagen eines Lebewesens
Genom	Ganze Erbgut einer Zelle

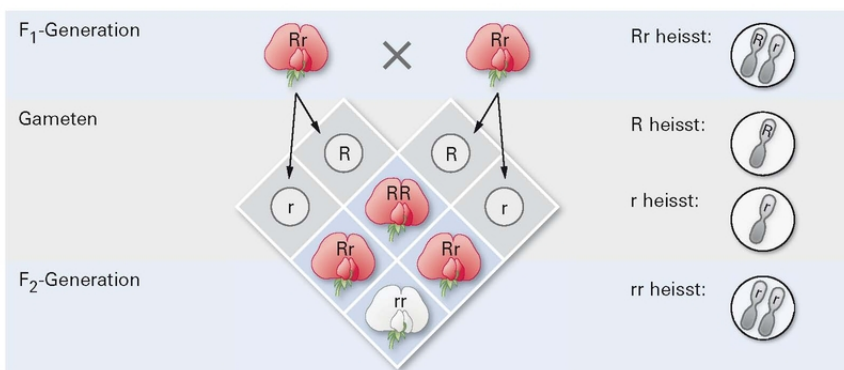
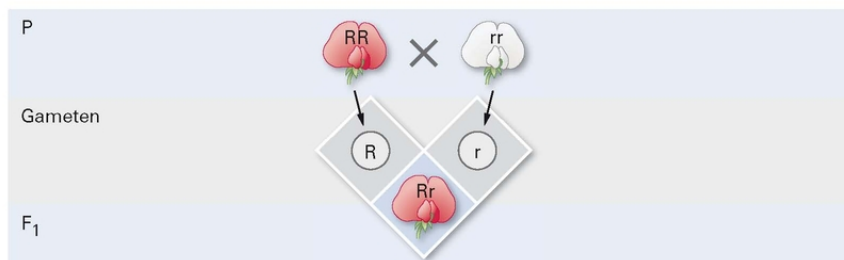
Mendelsche Regeln

1. **Uniformitätsregel:** Die Nachkommen reinerbigen Eltern sind uniform. Die Merkmalsform wird durch das dominante Allel bestimmt. Zwei reziproke Kreuzungen liefern das gleiche Resultat.
2. **Spaltungsregel:** Kreuzt man die F₁ unter sich, sind die Nachkommen (F₂) nicht uniform. Die zwei Merkmalsformen der P-Generation treten (bei Dominanz eines Allels) im Zahlenverhältnis 3:1 auf.
3. **Unabhängigkeitsregel:** Bei der Kreuzung von Individuen, die sich zwei Merkmale unterscheiden, werden die Anlagen für die beiden Merkmale unabhängig voneinander vererbt und können frei kombiniert werden. In der F₂ treten 9 Genotypen und 4 Phänotypen auf. Das phänotypische Aufspaltungsverhältnis ist 9:3:3:1.

Monohybrider Erbgang

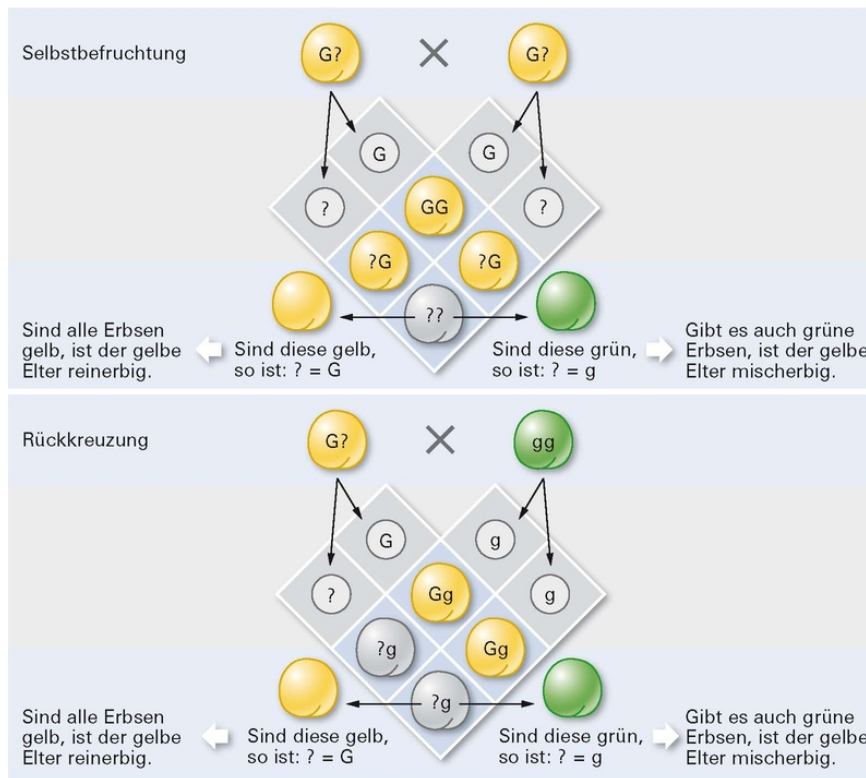


Weil beide Eltern nur eine Gametensorte bilden, kann man das Quadrat hier auch nur mit einem Feld darstellen.



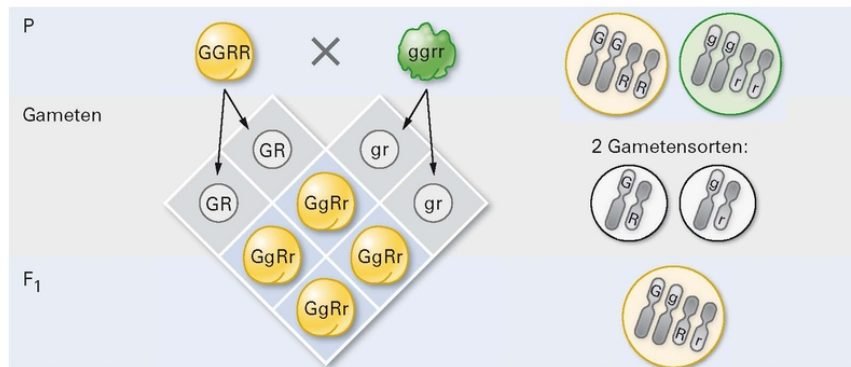
- genotypisches Aufspaltungsverhältnis RR:Rr:rr 1:2:1
- phänotypisches Aufspaltungsverhältnis 3:1

Test auf Reinerbigkeit

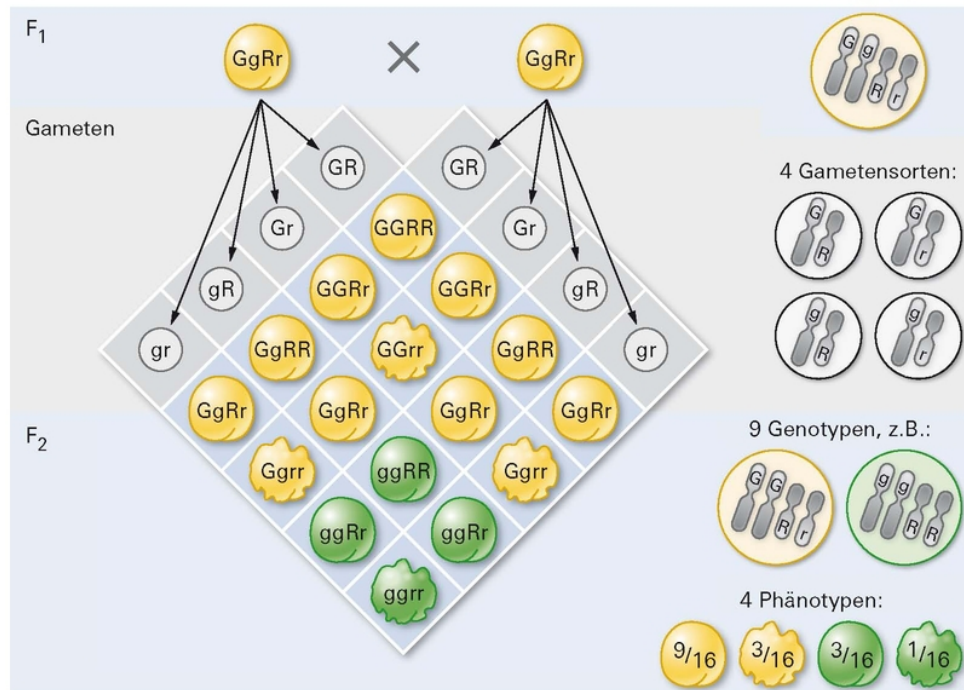


Dihybrider Erbgang

- Samenfarbe: Allel für gelbe (G) Samen dominiert gegenüber dem für grüne (g)
- Samenform: Allel für runde (R) Samen dominiert gegenüber dem für runzelige (r)

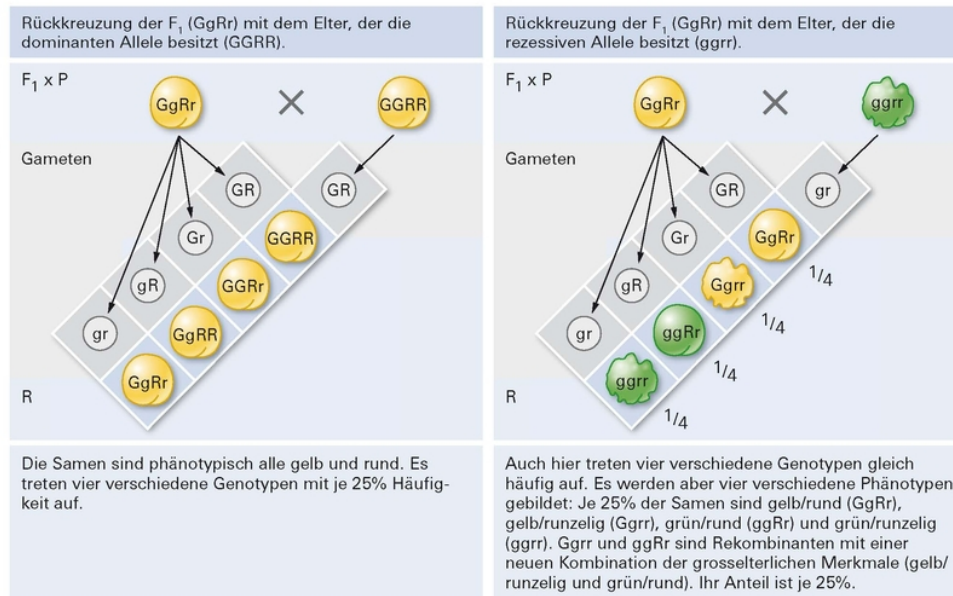


Der Elter GGRR kann nur Gameten mit der Allelkombination GR bilden, der Elter mit ggrr nur Gameten mit gr. Folglich entstehen nur Zygoten mit GgRr. Alle Samen sind gelb und rund.



Rückkreuzung

Da der reinerbige Elter nur eine Gametensorte bildet genügt ein Kombinationsquadrat mit einer Zeile.



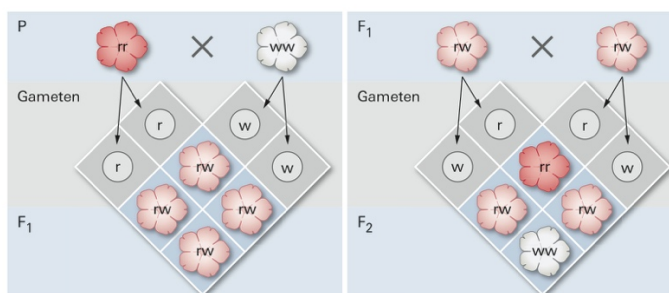
Tri- und polyhybride Erbgänge

Für polyhybriden Erbgänge mit n frei kombinierbaren Genen gilt:

- Die F₁ ist uniform, die Zahl der möglichen Gameten ist 2^n
- In der F₂ ist die Zahl der Genotypen 3^n ,
die Zahl der Phänotypen (egal ob GG oder Gg → gleich sichtbare Auswirkungen) 2^n

Intermediäre Vererbung (unvollständige Dominanz)

- Die Merkmalsform der Mischerbigen wird von beiden Allelen beeinflusst.
- 3 Phänotypen in F₂, Aufspaltungsverhältnis 1:2:1



- z.B. Kreuzung von rot und weissen Blüten → Rosablühende

Multiple und letale Allele

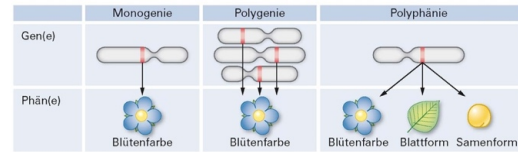
- Multiple Allele
 - Mehr als zwei Allele
 - z.B. $R > r' > r$ ($r' = 3.$ Allel)
- Letale Allele
 - rezessive Letalfaktoren → führen reinerbig zum Tod (meist schon bei Embryoentwicklung)

Extrachromosomale Vererbung

- Nachkommen erben Mitochondrien (und Plastide) ausschliesslich von der Mutter
 - Cytoplasma stammt von Eizelle
- Mendelsche Regeln gelten nicht

Genwirkung – Modifikation – Mutation

Monogenie	Ein Gen → Ein Phän
Polygenie	Mehrere Gene → Ein Phän z.B. viele Abstufungen (Hautpigmentierung) Wirkung der Allele addieren sich
Polyphänie	Ein Gen → Mehrere Phän z.B. Marfan-Syndrom, ganz verschiedene Symptome

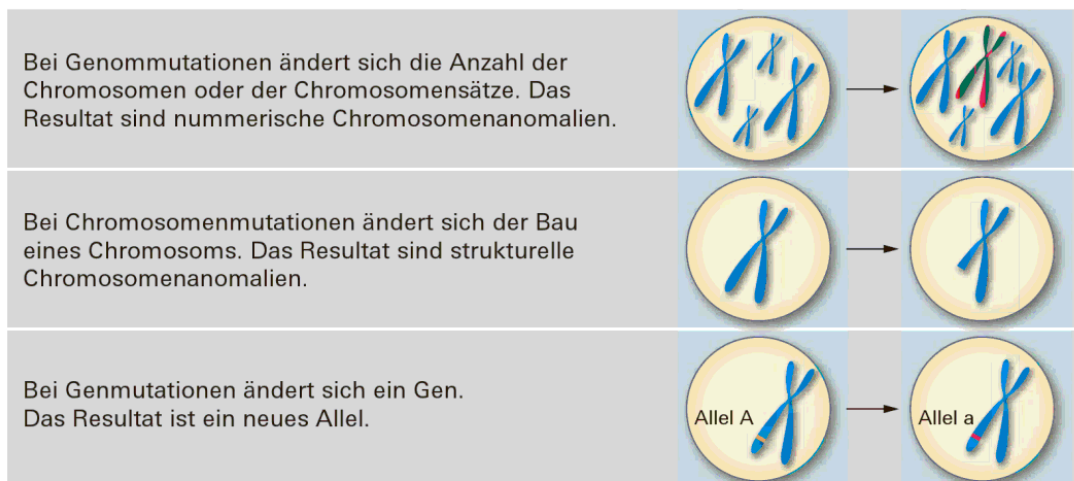


Modifikation

Modifikation	Durch Umwelteinflüsse bedingte, nicht erbliche Abwandlungen des Phänotyps.
Umweltstabil – umweltlabil	Beinflussbarkeit eines Merkmals durch Umwelt
Reaktionsnorm	Bei umweltlabilen Merkmalen: Bereich, in dem Phänotyp bei konstantem Genotyp variieren kann
Umschlagende Modifikation	Nur zwei Merkmalsformen vorhanden – keine Zwischenstufen entweder – oder
Fliessende Modifikation	Meisten Modifikationen Variieren innerhalb Reaktionsnorm stufenlos z.B. Körpergrösse

Mutation

Genbestand oder Information eines Genes ändern



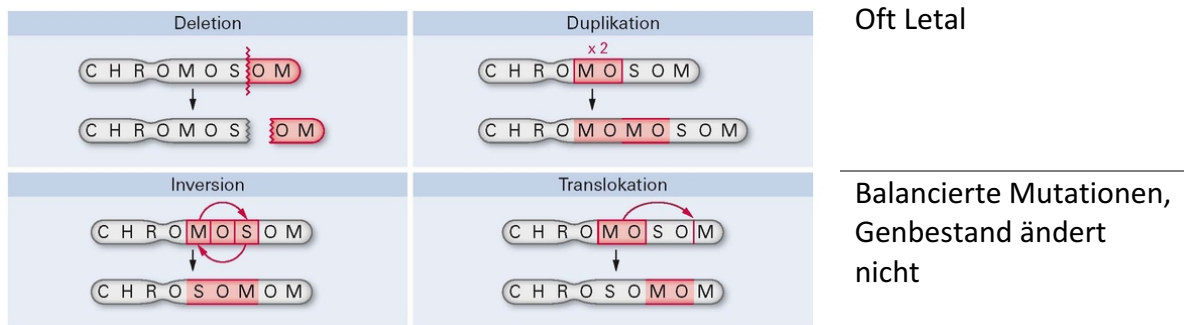
Generative Mutation	In der Keimzelle oder Zygote → alle Körperzellen des Nachkommen sind betroffen
Somatische Mutation	Betrifft nur die mutierten Körperzellen Meist keine Auswirkungen ausser Krebszellen
Spontane Mutationen	– Fehler in der Meiose – Fehler bei der Verdopplung – Fehler bei der DNA-Reparatur
Induzierte Mutationen	Durch energiereiche Strahlen oder mutagene Stoffe

Genommutation

- **Polyplloidien** – Zahl der Chromosomensätze abnormal
 - Triploide ($3n$), Tetraploide ($4n$)
 - Bei Kulturpflanzen durchaus erwünscht → widerstandsfähiger
 - Sonst meist letal
 - Bei der Meiose wird homologen Chromosomen nicht getrennt
- **Polysomien** – Zahl der Chromosomen abnormal
 - Monosomie (einfach), Trisomie (dreifach)
 - Meist letal, Ausnahme Trisomie 21

Chromosomenmutation

Struktur einzelner Chromosomen ändert



Genmutation

Ein Gen ändert sich → neues Allel entsteht

Humangenetik

Vererbung beim Menschen – meist polygen

Vererbung des Geschlechts

- Gameten haben 22 Autosomen und 1 Gonosom
- Mit Y-Chromosom → Hoden bilden; Ohne → Eierstöcke
 - Weitere Entwicklung wird durch Hoden/Eierstöcke produzierten Hormone gesteuert

Barr-Körperchen

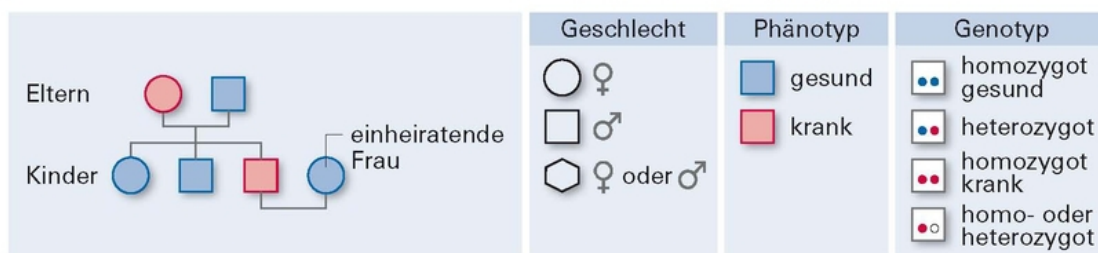
- Auch in weiblichen Zellen nur ein X aktiv
- Inaktivierung des zweiten X-Chromosom nach 12-16 Tage der Befruchtung
 - Zufällig, endgültig, 50% das der Mutter, 50% des Vaters

Vererbung monogener Merkmale

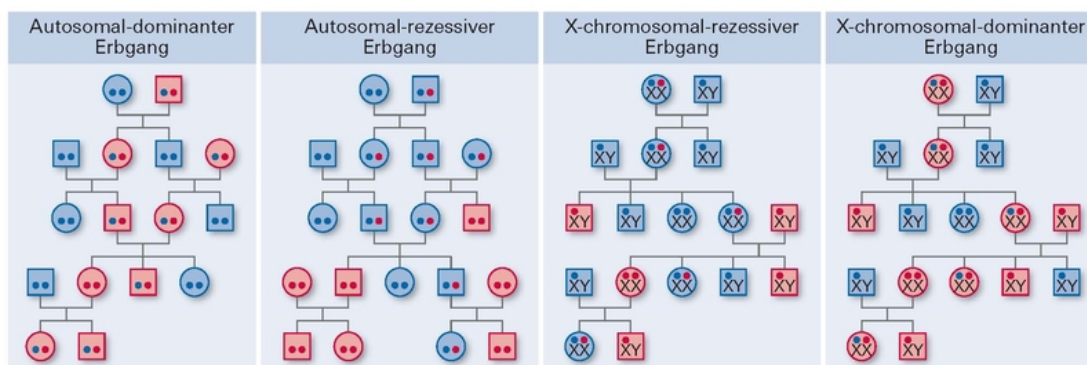
- Blutgruppe ABO
 - AB dominant über 0
 - Antigen an der Oberfläche der roten Blutkörperchen
- Rhesusfaktor
 - Rhesuspositiv Rh^+ dominant über Rhesusnegativ Rh^-

Stammbaumanalyse

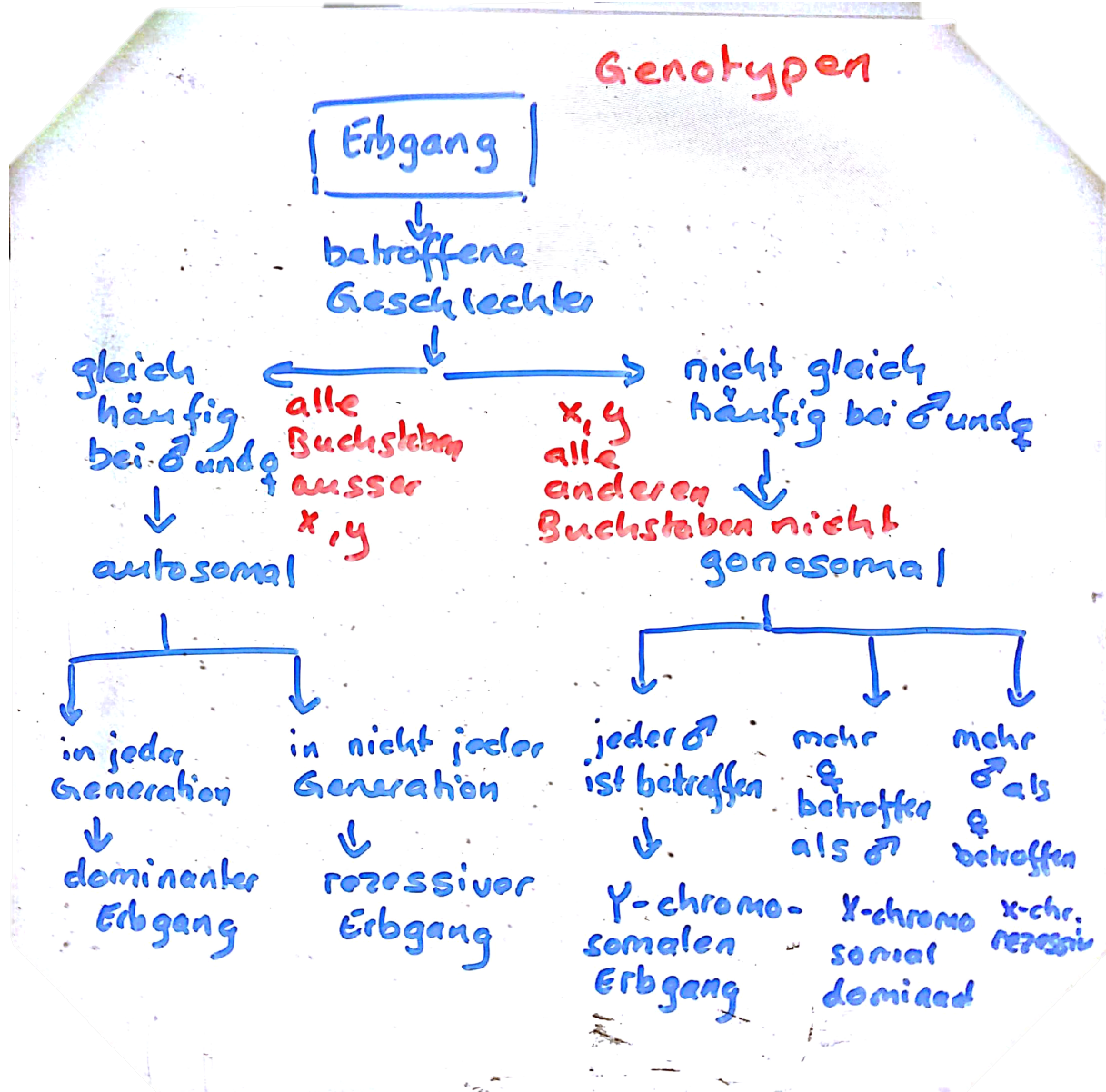
Symbole



Übersicht über die Erbgänge



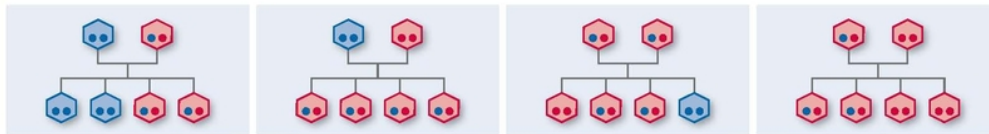
Vorgehen



Autosomale Erbkrankheiten

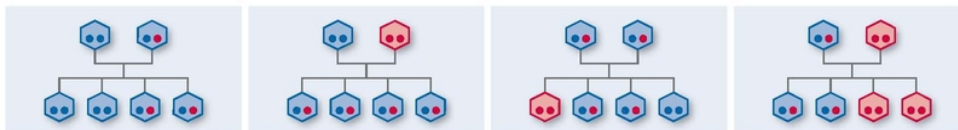
Krankmachendes Gen auf Autosom (Geschlechtschromosomen)

Autosomal-dominanter Erbgang



- Gesunde sind homozygot, sie besitzen das Defektallel nicht. Zwei gesunde Eltern können nie kranke Kinder haben.
- Kranke können heterozygot oder homozygot krank sein.
- Kranke Eltern können gesunde Kinder haben, wenn sie heterozygot sind.
- Wenn Kranke (mindestens) einen gesunden Elter oder ein gesundes Kind haben, sind sie heterozygot.
- Kinder können nur krank sein, wenn ein Elter krank ist, darum kann die Krankheit keine Generationen überspringen.

Autosomal-rezessiver Erbgang

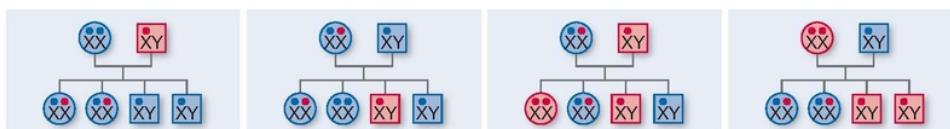


- Phänotypisch gesunde Eltern können kranke Kinder haben.
- Kinder sind nur krank, wenn beide Eltern das Defektallel besitzen. Rezessive Erbkrankheiten treten darum bei Verwandtenehen gehäuft auf → Inzucht
- Zwei kranke Eltern können nie gesunde Kinder haben.

X-chromosomale Erbkrankheiten

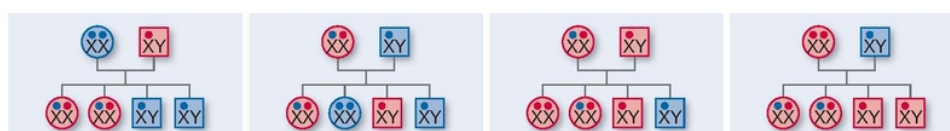
Defektallel auf X-Chromosom

X-chromosomal-rezessiver Erbgang



- Betroffen sind fast ausschliesslich Männer. Frauen können erkranken, wenn der Vater krank und die Mutter Überträgerin ist.
- Söhne erben das Defektallel ausschliesslich von der Mutter und können es ausschliesslich an die Töchter vererben.

X-chromosomal-dominanter Erbgang



- Mädchen sind häufiger betroffen, weil sie das Defektallel sowohl von der Mutter als auch vom Vater erben können. Zudem sterben Knaben oft schon vor der Geburt.
- Kranke Männer sind hemizygot. Sie erben das Defektallel ausschliesslich von der Mutter und haben immer kranke Töchter und gesunde Söhne (wenn die Mutter gesund ist).
- Heterozygot kranke Frauen haben 50% kranke Kinder (wenn der Vater gesund ist).
- Homozygote kranke Frauen haben ausschliesslich kranke Kinder.

Häufigkeit von Erbkrankheiten

Berechnung der Häufigkeit von *Genotypen* mit dem Hardy-Weinberg-Gesetz

$$p^2 + 2pq + q^2 = (p + q)^2 = 1$$

p	Häufigkeit von Gameten mit Allel G
q	Häufigkeit von Gameten mit Allel g

wobei Häufigkeit der Phänotypen

$$(p + q)^2 = 1$$

Chromosomenanomalien (als Folge von Mutationen)




Meist Folge von Meiose-Fehlern, selten weitervererbt

Genommutationen - Numerische Chromosomenanomalien

Trisomie 21 – Down-Syndrom

- Dreifaches Chromosom 21
- Kleiner Körper, schmale Lidspalte, kurzer Hals, Herzfehler, Muskelschwäche, Anfälligkeit für Infektionen, verminderte Intelligenz

Gonosomale Genommutationen

Gameten	–	X	XX	XXX
	X Turner-Frau 1:4000 normaler IQ klein, steril	XX normale Frau	XXX Poly-X-Frauen 1:1000 verminderter IQ, fertil Kinder mit zwei Gonosomen	XXXX
	Y letal	XY normaler Mann	XXY Klinefelter-Männer 1:800 verminderter IQ, steril gross, lange Arme und Beine	XXXY
	YY letal	XYY	XXYY Diplo-Y-Männer 1:1000 verminderter bis normaler IQ, fertil, gross	XXXY

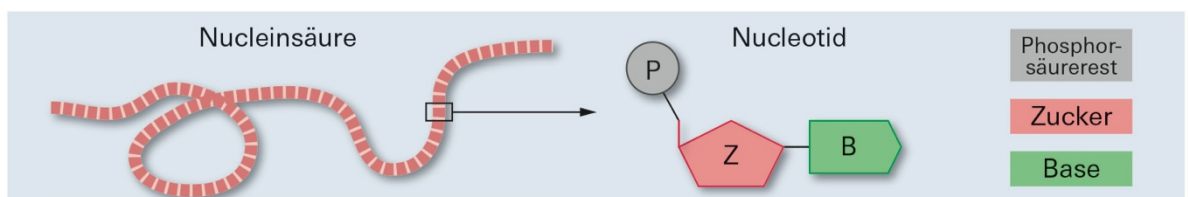
Zusammensetzung der Gene

Nucleinsäure

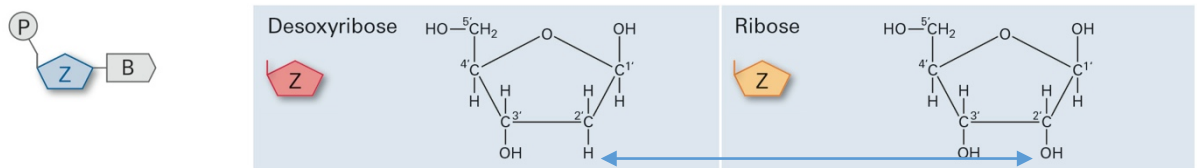
- **Desoxyribonukleinsäure**, kurz DNS bzw. DNA
 - Speichert gesamte Erbinformation
 - Eucyten: im Kern und in geringen Mengen in Mitochondrien und Plastide
 - Procyte: im Chromosom und in Plastiden
- **Ribonukleinsäure**, kurz RNS bzw. RNA
 - Botenstoff und Übersetzer
 - Retroviren: RNA als Informationsspeicher (keine DNA)

Bausteine

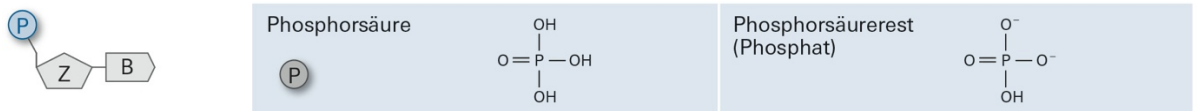
- Vier verschiedene Nucleotidsorten
- Nucleotid-Molekül = Zucker-Molekül + Phosphorsäurerest + Basen-Molekül



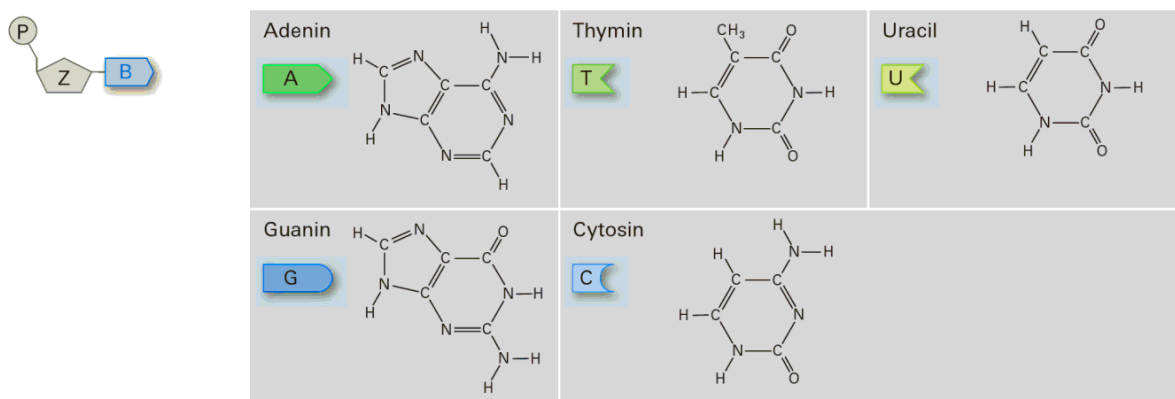
- Zucker



- Phosphatgruppe



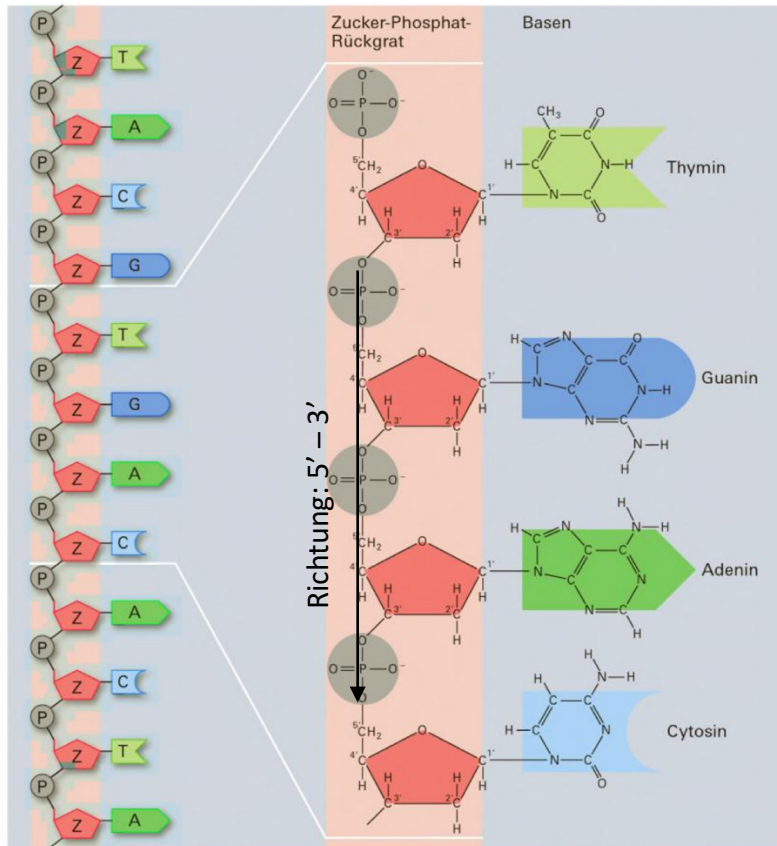
- Basen, an das C^{1'} des Zucker-Moleküls gebunden



- DNA hat Adenin (A), Thymin (T), Guanin (G) und Cytosin (C) → „AT GC“
- RNA hat Adenin (A), Uracil (U), Guanin (G) und Cytosin (C) → „AU GC“
- Nucleosid = Base + Zucker z.B. Adenin + Ribose = Adesonin

Peptide (Nucleotidketten)

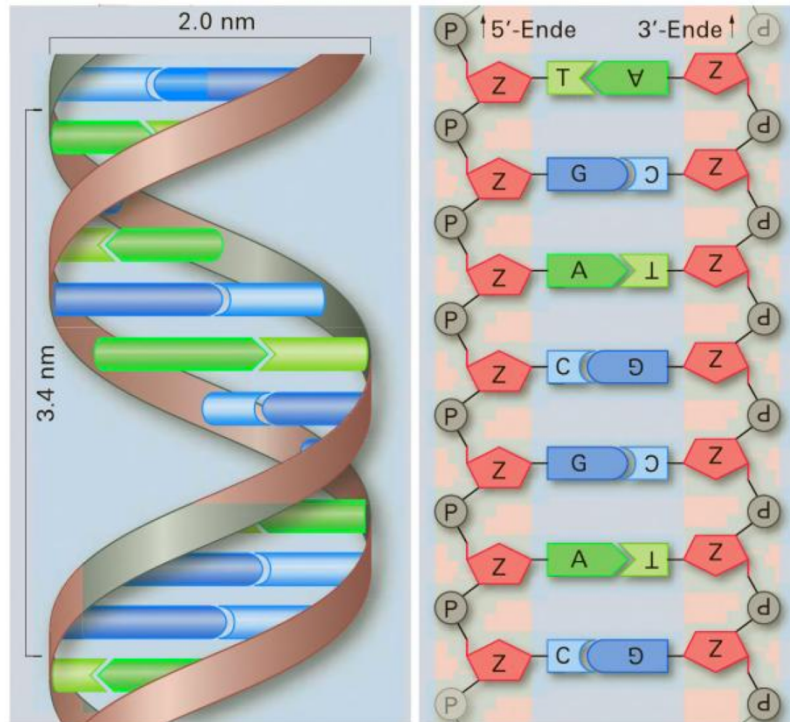
Jedes Nucleotid ist über das C^{3'} des Zuckers mit der Phosphatgruppe am C^{5'} des nächsten Nucleotid verbunden



Die Zuckermoleküle sind über die Phosphatgruppen zu einer Kette verbunden, die Basenmoleküle hängen seitlich an dieser P-Z-P-Z-Kette.

Gewisse DNA ist repetitiv/nichtkodierend

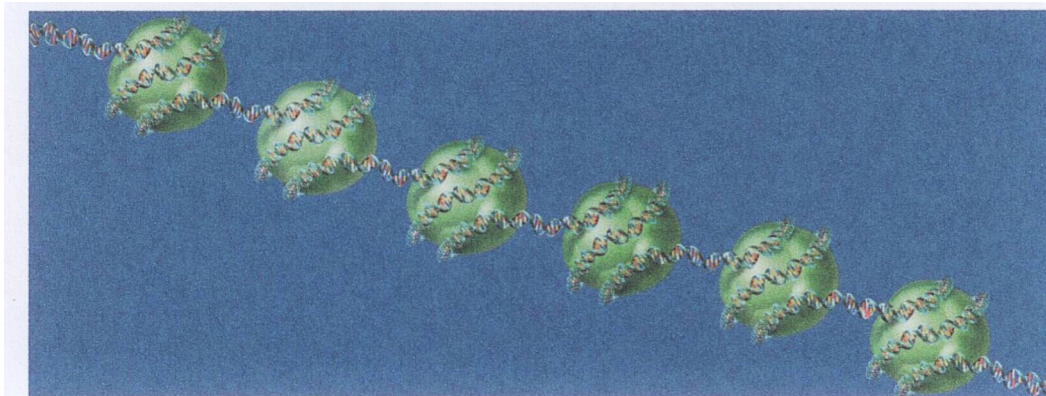
Räumliche Struktur



- Zwischen den Basen wirken Wasserstoffbrücken
- Nur die komplementären Basen A und T bzw. G und C zusammen
- Richtung der zwei Stränge ist entgegengesetzt

Verpackung der DNA

Die Chromatinfaser besteht aus kugligen Nucleosomen, um welche die DNA-Doppelhelix gewickelt ist



Die Chromatinfaser besteht aus einer DNA-Doppelhelix und Eiweißen, die den Kern der kugligen Nucleosomen bilden. Bild: © medicalpicture – RED.

Heterochromatin

Heterochromatin bleibt auch während der Interphase stark spiralisiert, also stumm z.B. Barr-Körperchen

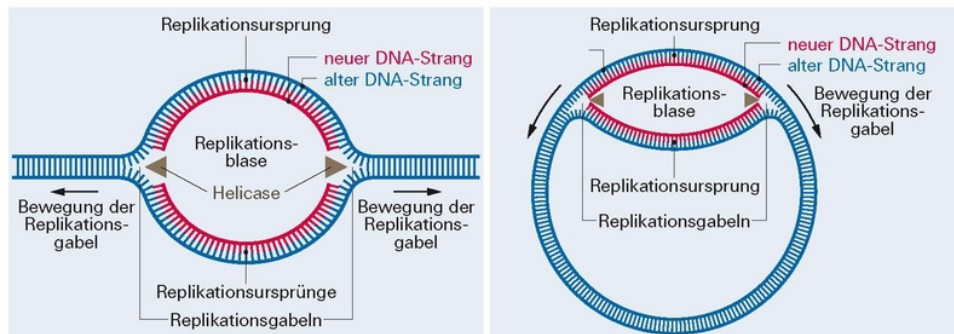
DNA von Mitochondrien und Plastiden

- Enthält Informationen für organellenspezifische Funktionen
- mitochondriale DNA (mtDNA) ist ringförmig (beim Menschen)
- wird mütterlich und über viele Generation unverändert vererbt → Stammesforschung

Replikation der DNA

Die Replikation ist **semikonservativ** d.h. jeder der gebildeten Doppelstränge besteht aus einem alten und einem neuen Einfachstrang

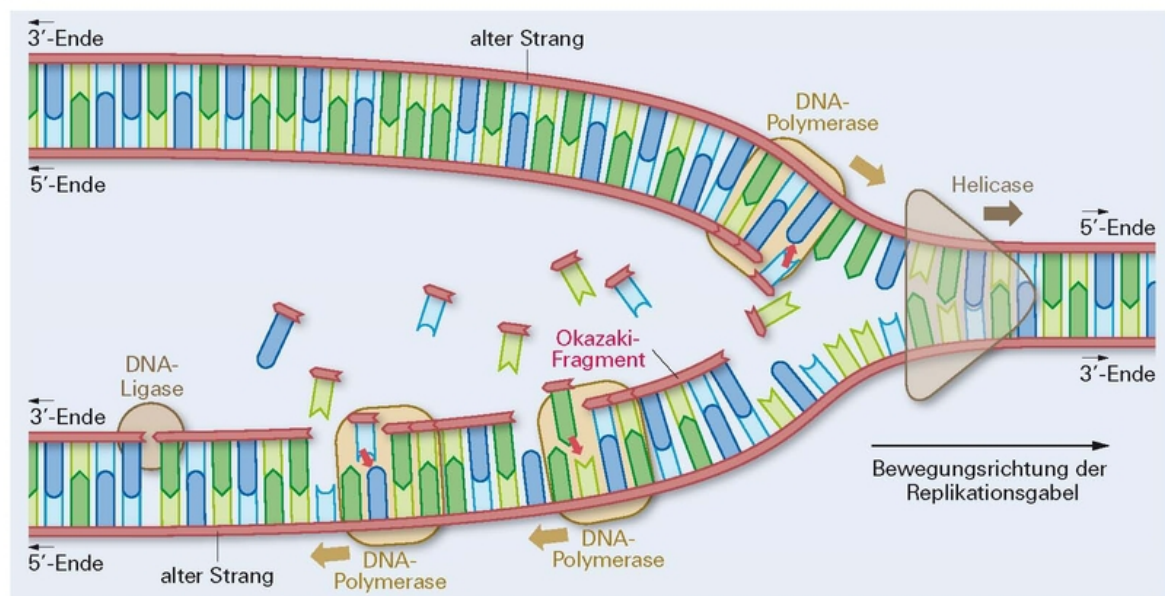
Ablauf der Replikation



Links: Eine Replikationsblase. Rechts: Die Replikation der ringförmigen DNA-Moleküle der Prokaryoten läuft von einem Ursprung aus nach beiden Seiten rund ums Molekül.

- Das Enzym *Helicase* öffnet den Doppelhelix zu einer Replikationsblase
- An jedem Ende ist eine Replikationsgabel, an der die Einfachstränge wieder ergänzt werden
- Bei Prokaryoten hat es nur ein Replikationsursprung
- Bei Eukaryoten wird die DNA an vielen Stellen gleichzeitig verdoppelt → schneller

DNA-Polymerase

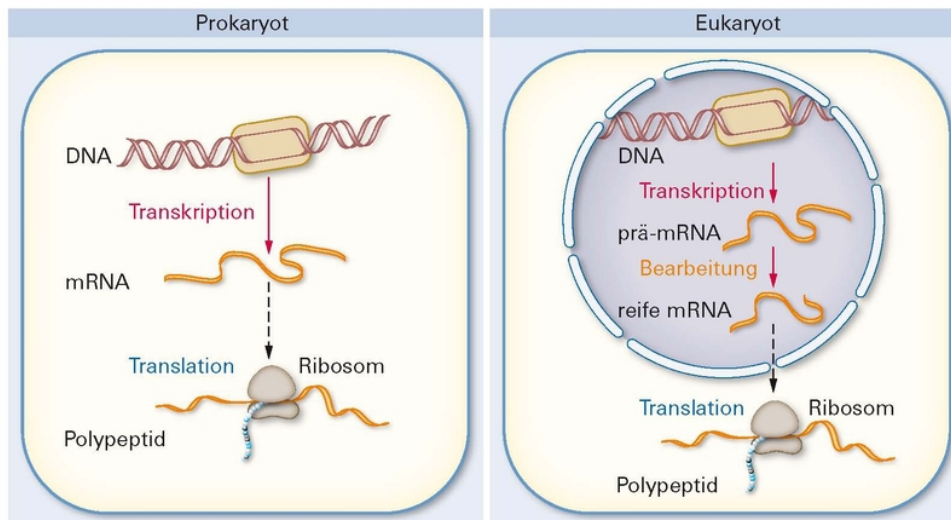


An der Replikationsgabel wird der Doppelstrang von der Helicase geöffnet und die DNA-Polymerase bewegt sich auf beiden Strängen in Richtung 5'-Ende. Ein Strang (hier der obere) wird laufend ergänzt, beim andern läuft die Replikation von der Gabel aus gesehen rückwärts. Dabei werden einzelne Stücke gebildet und von der Ligase verknüpft. Das geöffnete Doppelstrangstück und die Okazaki-Fragmente sind in Wirklichkeit etwa 100–200 Nucleotide lang.

- Die Polymerase kann nur in eine Richtung arbeiten: von 3' nach 5'
- Am zweiten Strang muss also die Polymerase rückwärts arbeiten
 - Einzelne *Okazaki-Fragmente* (kurze Stücke des Komplementärstrangs) werden angefügt
 - Das Enzym *Ligase* verknüpft diese anschliessend
- Seltene Fehler werden durch Reparaturenzyme korrigiert

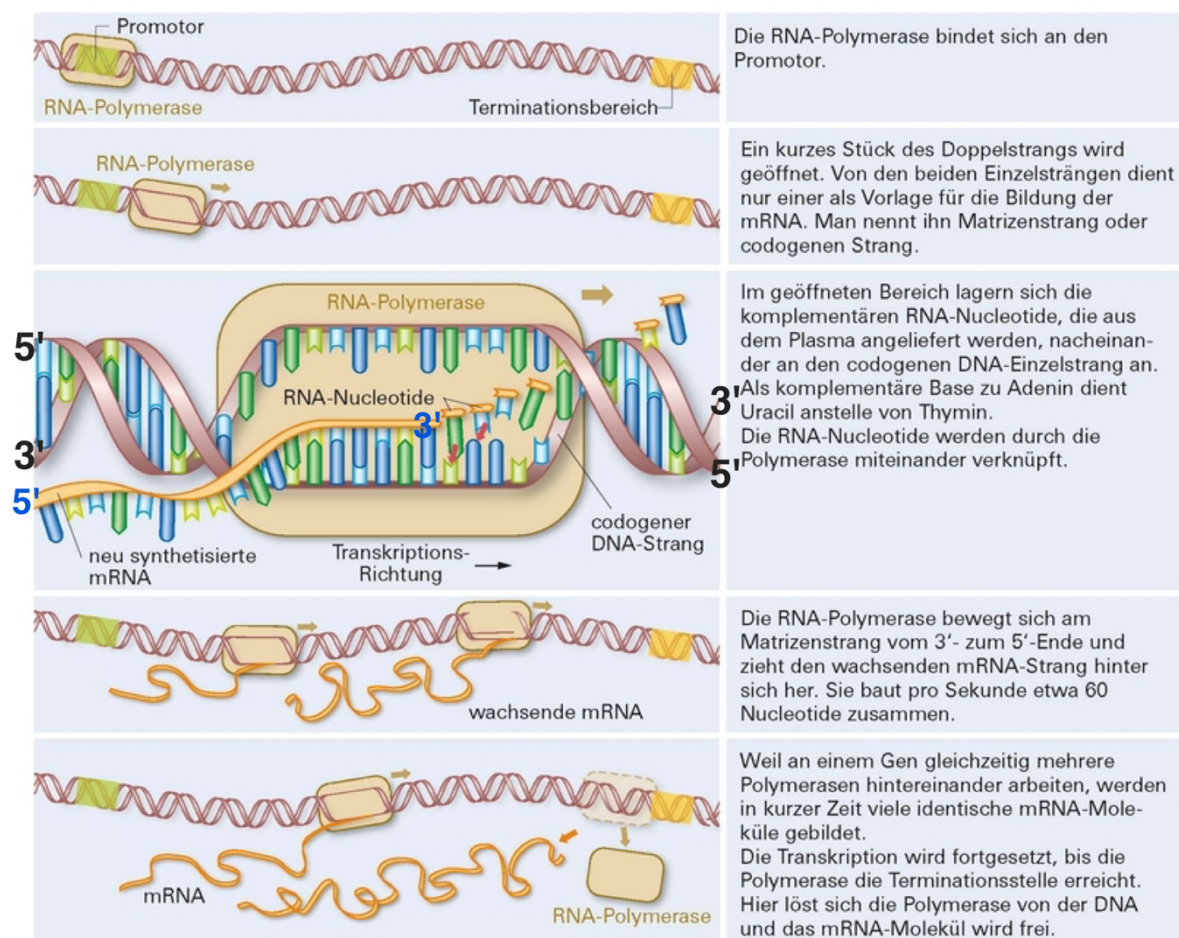
Vom Gen zum Protein

Dieses Kapitel beschreibt die Vorgänge von Prokaryoten, weil simpler (keine prä-mRNA):

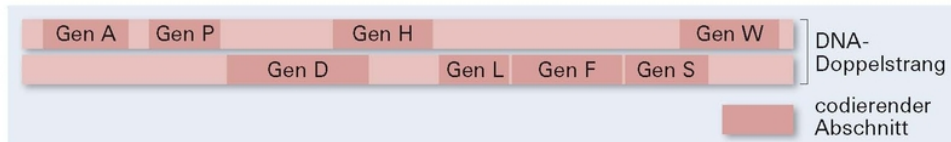


- *Prokaryoten* haben keine Kernhülle → schon *während* der Transkription beginnt die Translation
- Bei *Eukaryoten* findet die Transkription im Kern statt, die Translation im Zellplasma. Bei Transkription wird eine prä-mRNA gebildet, diese wird noch bearbeitet (enthält noch für Eiweissynthese unnötige Abschnitte)

Transkription

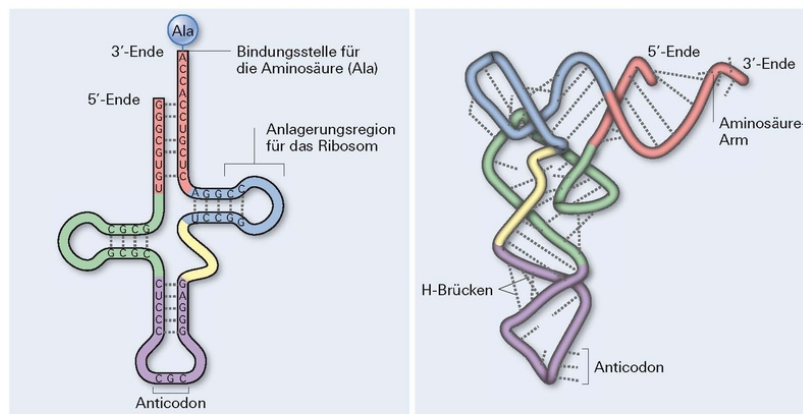


- Die Transkription erfolgt von 3' zu 5' (auf der DNA). Dabei ist die entstehende RNA spiegelverkehrt → 5' zu 3'
 - Am 5'-Ende (bzw. Start) ist eine spezifische Nucleotid-Sequenz: Starttriplett AUG
 - Am 3'-Ende folgt als Stoptriplett UAA, UAG oder UGA
- *Terminationsbereich* definiert das Ende des Gens → RNA-Polymerase löst sich
- Jedes Gen liegt auf einem der beiden Einzelstränge, nicht alle Gene eines DNA-Moleküls liegen auf dem gleichen Einzelstrang → codogene und nicht codogene Abschnitte wechseln ab

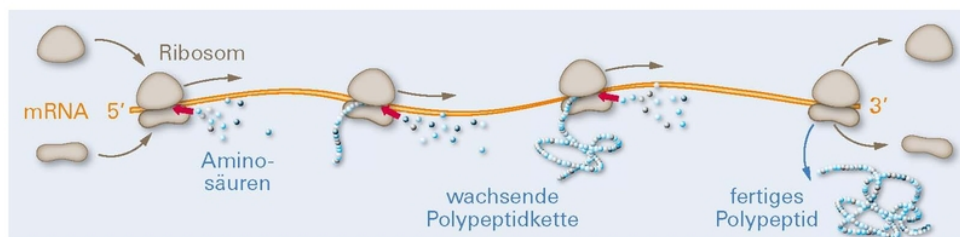


Translation

- tRNA übersetzt Nucleinsäure zu Eiweiss

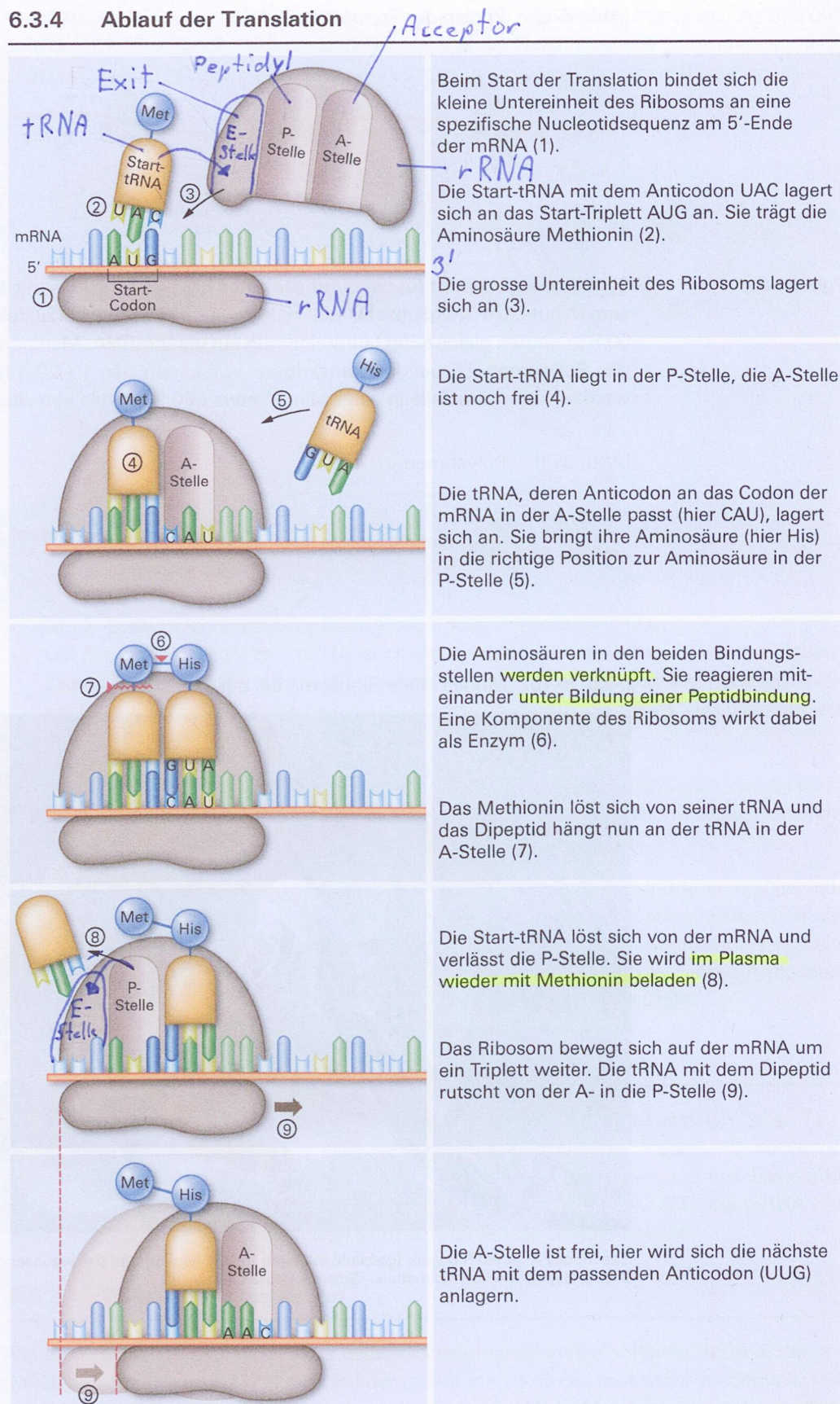


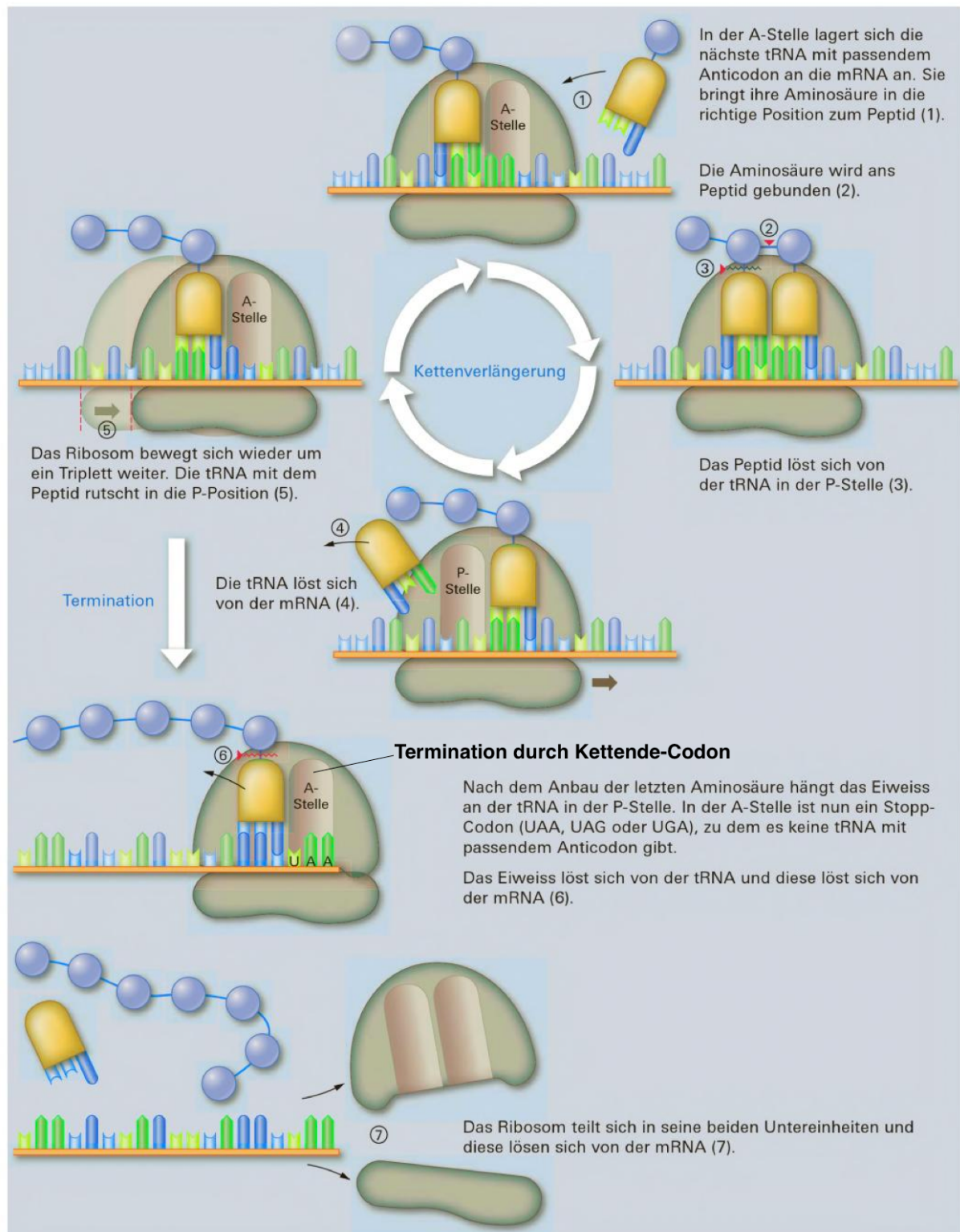
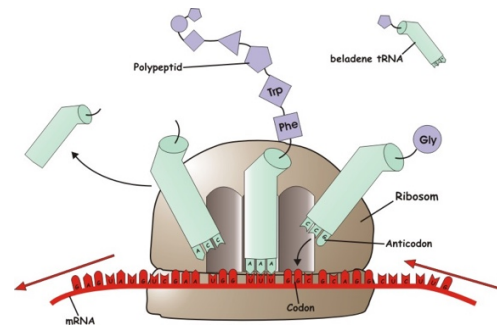
- 3' Ende: Bindungsstelle für eine bestimmte Aminosäure
- Die passende Stelle für die mRNA heisst *Anticodon*
- *Codon* ist eine Informationseinheit der mRNA bestehend aus einem Triplet von drei Basen. Ein Codon = eine Aminosäure
- *Ribosom* besteht aus zwei Untereinheiten bestehend aus 40% Eiweissen und 60% rRNA
- *Polysom*: 20-50 Ribosome arbeiten gleichzeitig hintereinander auf einer mRNA



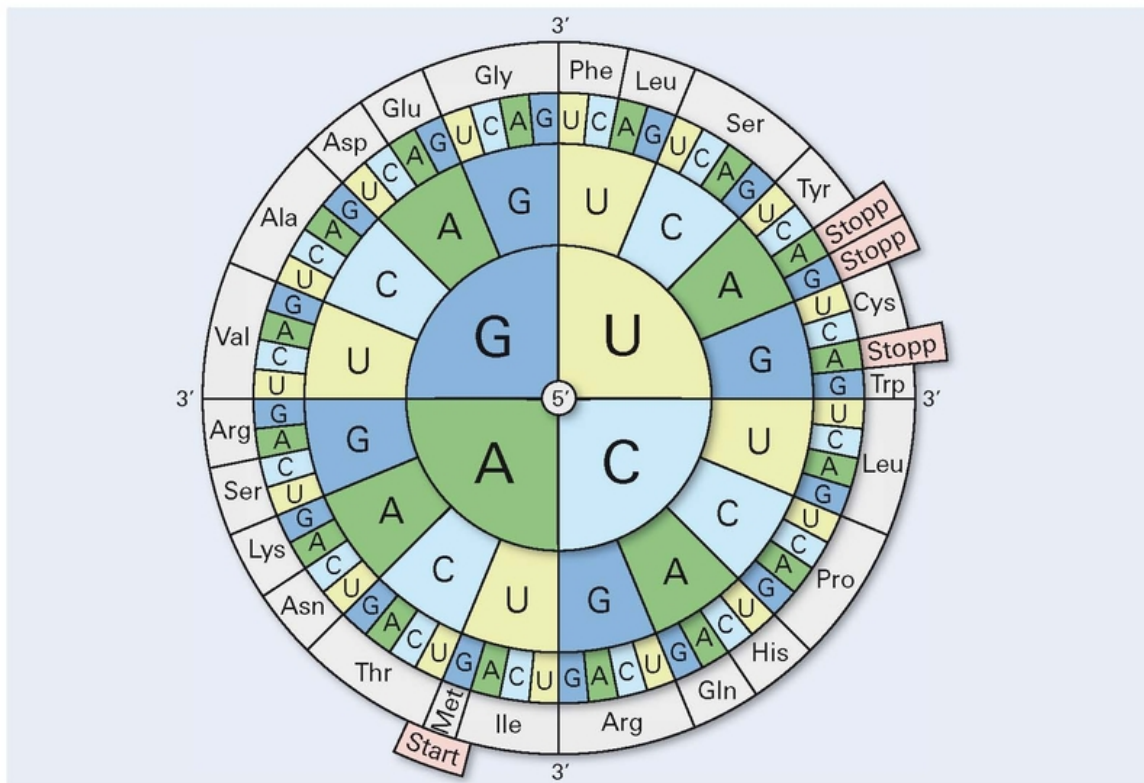
Ablauf

6.3.4 Ablauf der Translation





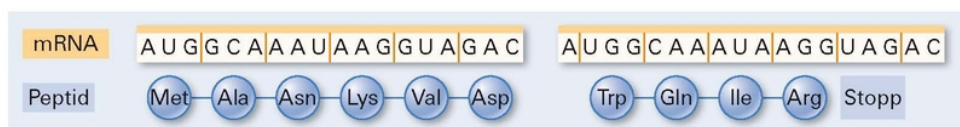
Genetischer Code



Lesen Sie die Code-Sonne von innen nach aussen, z.B.: Das Codon CAU der mRNA codiert für His, oder umgekehrt, die möglichen Codons für die Aminosäure Glu sind GAG und GAA.

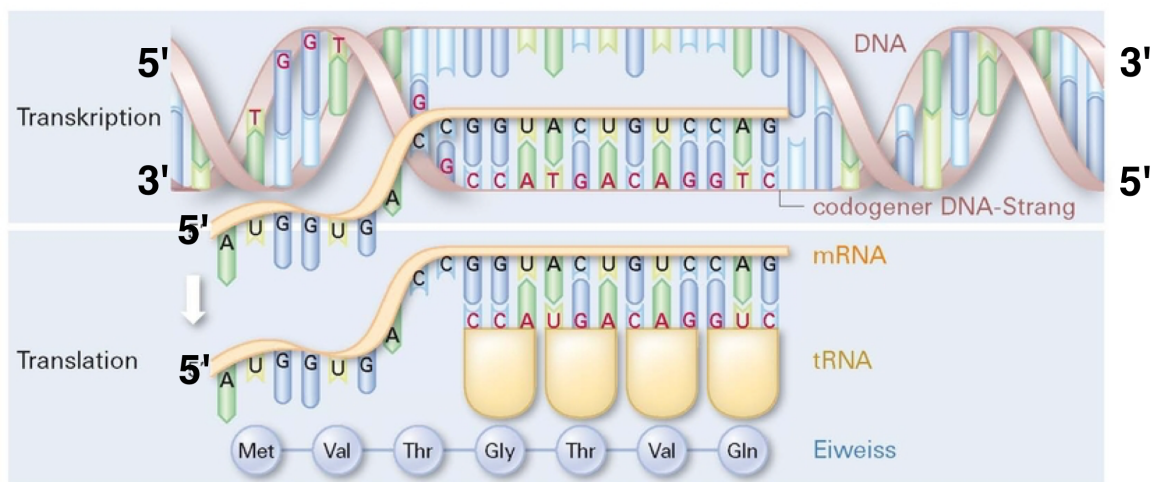
- Aus vier Basen wären 64 (4^3) verschiedene Basentriplets möglich → nur 20 Aminosäuren benötigt → Code degeneriert
- Stopptripletts: **UAA, UAG, UGA**
- Starttriplett bzw. Startcodon: **AUG** (gleichzeitig auch Methionin – oft nachträglich entfernt)

Leseraster



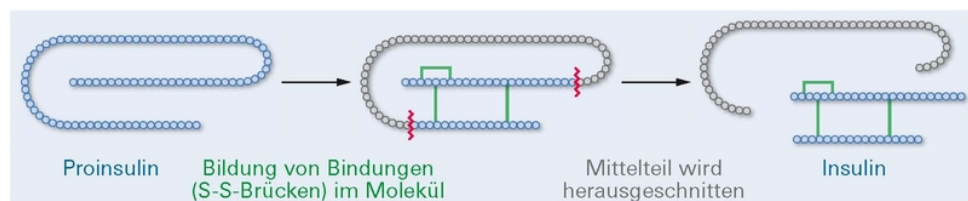
Wenn Leseraster verschoben → alles anschliessend falsch

DNA zum Protein



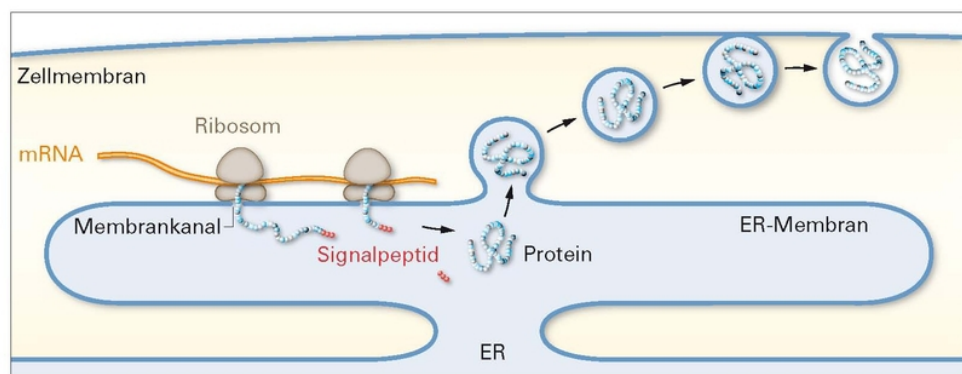
Bearbeitung und Versand der Eiweisse

- Faltung
 - Räumliche Struktur ist für die Funktion entscheidend
 - Durch Zwischenmolekulare Kräfte nimmt die Eiweisskette automatisch richtige Struktur an
- Bearbeitung



Bei der Insulinherstellung wird aus der Proinsulinkette nach der Verknüpfung der Endstücke der Mittelteil herausgeschnitten.

- In vielen Fällen wird das Eiweiss-Molekül nach Synthese noch bearbeitet:
- Polypeptidketten werden verknüpft, geteilt und neu kombiniert, durch Abspaltung aktiviert oder durch Anbau umgewandelt
- Versand
 - Eiweisse haben Signalpeptid für Versand nach ausserhalb der Zelle



Sekretorische Eiweisse werden von den Ribosomen ins ER produziert und in Vesikeln zur Zelloberfläche transportiert. Das Signalpeptid sorgt dafür, dass sich das Ribosom auf das ER setzt und das Eiweiss ins ER schiebt.

- Auch für innerhalb kann es einen Abschnitt haben mit Adresse

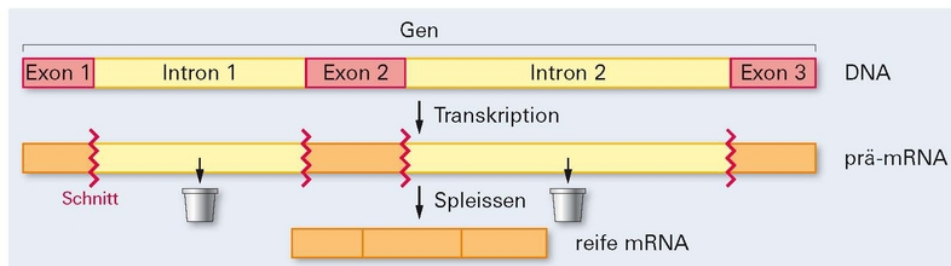
Bearbeitung der prä-mRNA bei Eukaryoten

Vor dem Verlassen des Kern bearbeitet → reife mRNA

Veränderung der Enden

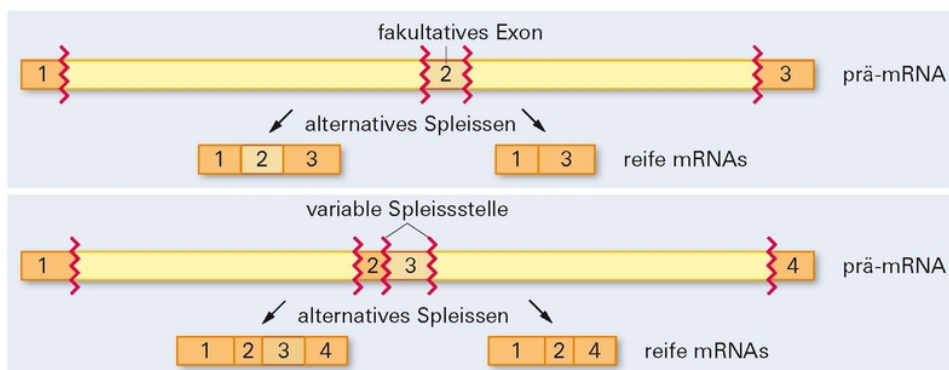
- 5'-Start: modifiziertes Nucleotid angefügt
 - Schutzkappe gegen Enzyme
- 3'-Ende: Poly-A-Kette aus Adenin-Moleküle
 - Schutz vor Abbau Enzyme
 - wichtig für Export aus Kern

Spleissen



- Exons: codierende Abschnitte
- Introns: nichtcodierende Abschnitte
 - werden aus prä-mRNA herausgeschnitten
 - 85% der Nucleotide entfernt
- Ribozyme: RNA dient als Katalysatoren
 - Also nicht immer Proteine sind Katalysatoren

Alternatives Spleissen



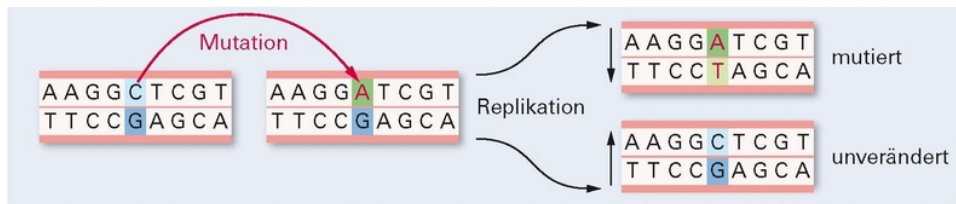
Die Darstellung zeigt zwei Möglichkeiten für alternatives Spleissen. Oben: Ein Exon kann ausgeschnitten werden oder nicht. Unten: Ein Exon kann eine variable Spleissstelle haben.

- Bildung verschiedener Eiweisse aus *einem* Gen
- Mensch kann so aus 25'000 Genen etwa 100'000 verschieden Eiweisse herstellen
- Mensch hat die höchste Zahl von Introns pro Gen
- Differenzierung der Zellen eines Lebewesens → Zellen unterschiedlich Differenzieren obwohl genetisch identisch

Veränderung der DNA bei Genmutationen

Entsprechendes Genprodukt (Eiweiss) ändert

Punktmutationen



Eine Base ändert sich

- Stumme Mutation: Mutation ohne Folgen
 - oft bei Veränderung der 3. Base eines Triplets
- Fehlsinn-Mutation: für falsche Aminosäure wird codiert
- Unsinn-Mutation:
 - Triplett wird zu einem Stopptriplett → Eiweiss ist zu kurz
 - Start- oder Stopptriplett wird verändert → Eiweiss kann nicht gebildet werden

Einfügen oder Entfernen von Nucleotiden

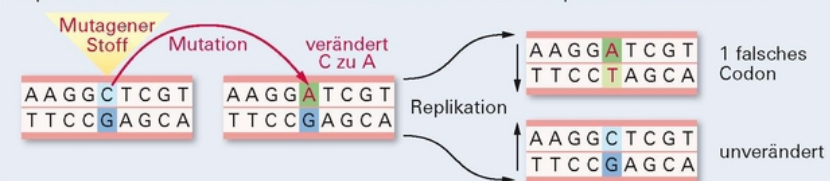
- Leseraster wird verschoben → alle drauffolgenden Codons falsch
- Ausser wenn es durch drei teilbar bleibt

Ursachen

- Spontane Mutation durch Fehler bei der Replikation der DNA
- Mutagene Stoffe

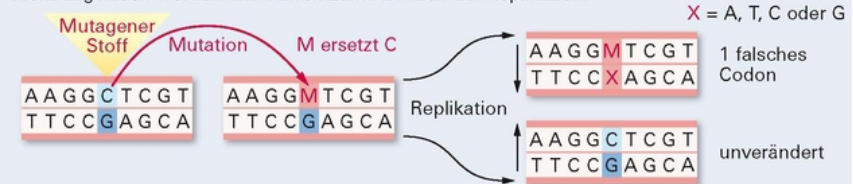
Umwandlung einer Base

Mutagene Stoffe können eine Base chemisch so verändern, dass diese bei der nächsten Replikation zum Einbau eines falschen Nucleotids oder zum Replikationsabbruch führt.



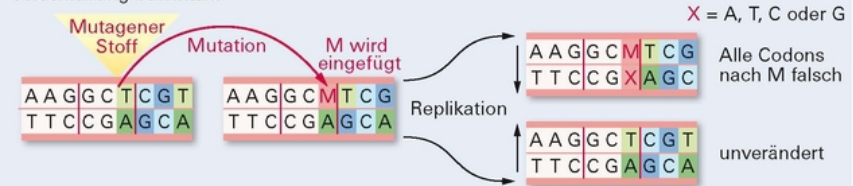
Ersatz einer Base

Moleküle mutagener Stoffe (M) können eine ähnliche Struktur haben wie eine Base und an ihrer Stelle eingebaut werden. Eine solche Fremdbase kann bei der nächsten Replikation zum Einbau eines falschen oder eines beliebigen Nucleotids führen. Manche Fremdbasen können nicht abgelesen werden und führen zum Abbruch der Replikation.



Einschub

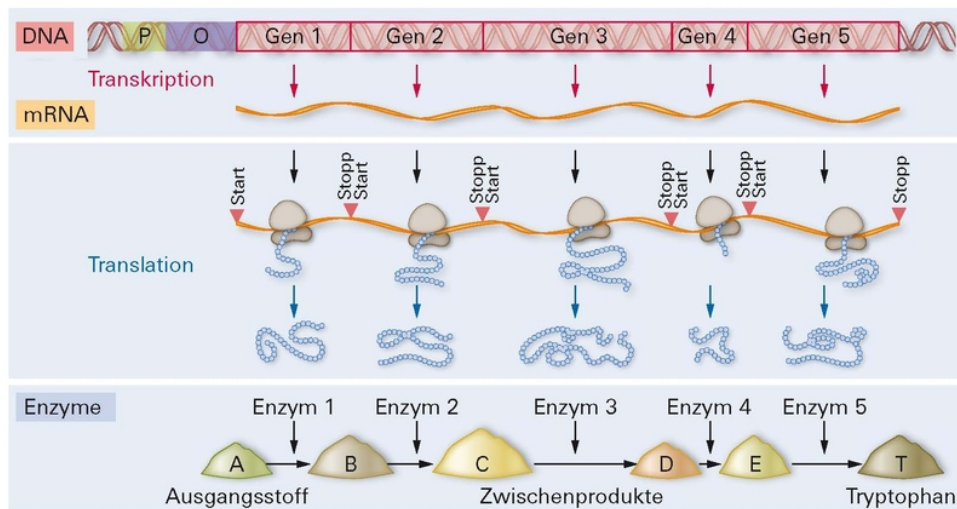
Moleküle mutagener Stoffe (M) können sich in die Nucleotidkette einschieben und eine Rasterverschiebung bewirken.



- Mutagene Strahlen: direkt oder indirekt (durch Bildung mutagener Teilchen)
 - Ionisierende Strahlen: Brüche Doppelstrang → letal
 - UV-Strahlen: Veränderung einzelner Basen

Genregulation

Operon-Modell (Prokaryoten)



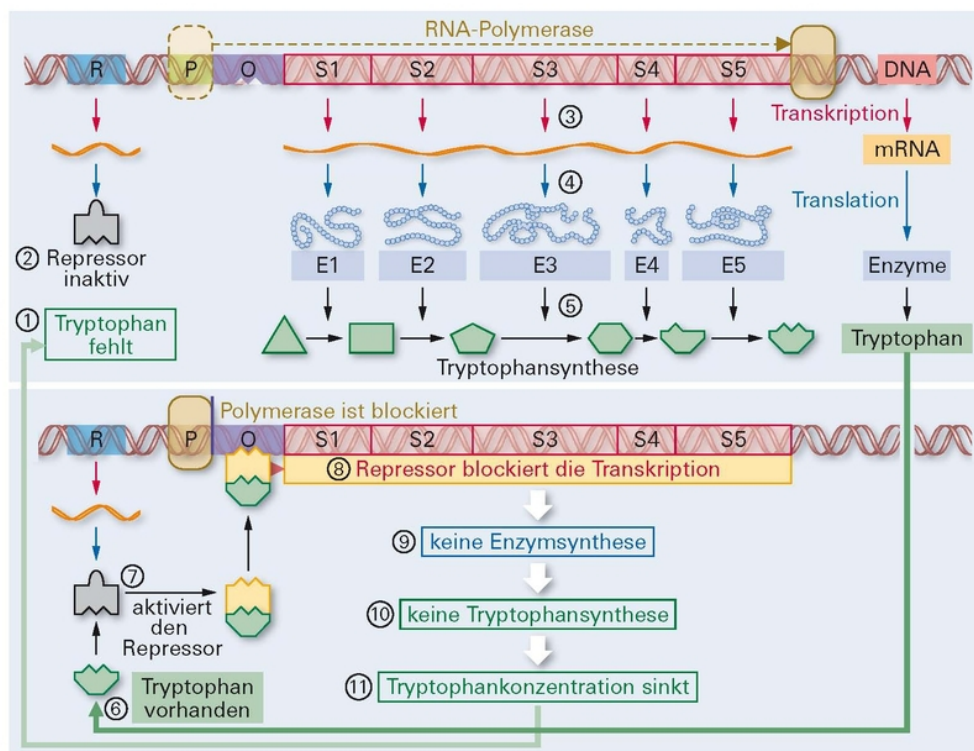
Die fünf Strukturgene für die fünf Enzyme zur Tryptophansynthese liegen auf dem DNA-Molekül benachbart. Sie bilden zusammen mit dem vorgeschalteten Promotor eine Transkriptionseinheit.

- Transkriptionseinheit: Promotor und die zusammengehörige Strukturgene
 - z.B. für Produktion von Aminosäure, benötigt mehrere Teilschritte bzw. Enzyme
 - eine mRNA-Molekül entsteht
 - durch einzelne Stopptripletts getrennt → Synthese wird unterbrochen, Enzym wird abgelöst, Ribosom bleibt

Repression: Hemmung durch Endprodukt

Operator	Schalter für ganze Transkriptionseinheit <ul style="list-style-type: none"> – Zwischen Promotor und Enzym 1 – Ohne Einwirkung eingeschaltet
Operon	Promotor, Operator, Strukturgene
Repressor	Protein, welches durch Anlagerung Operon ausschaltet Wird aktiviert durch Anlagerung des entsprechenden Molekül
Regulator-Gen	Gen für Repressor

Beispiel: Tryptophan-Operon

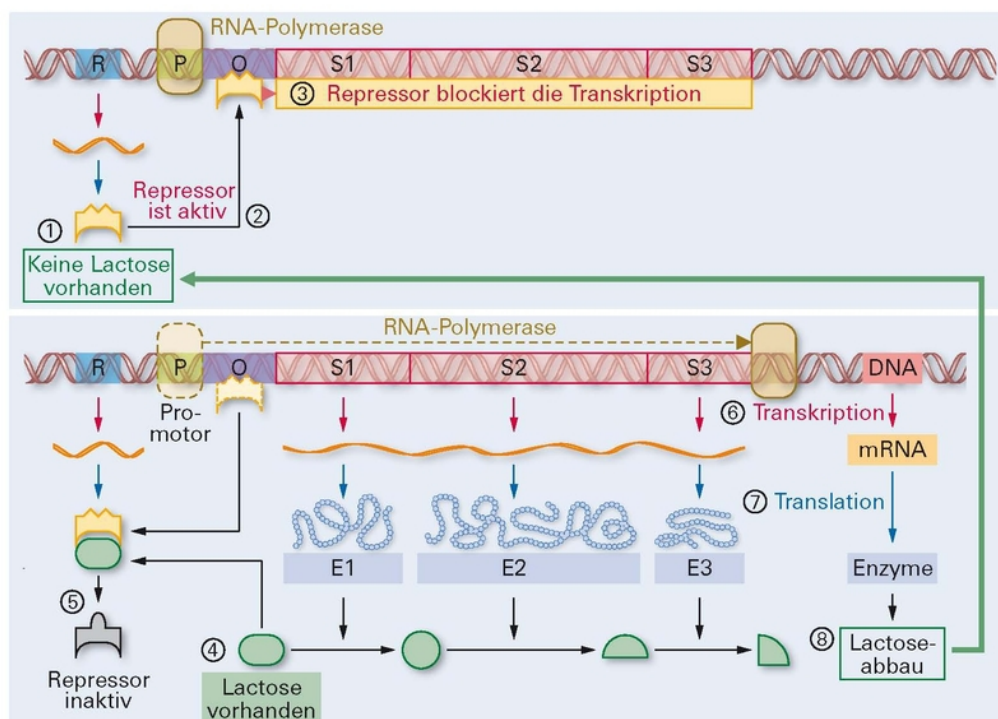


Folgen Sie beim Studium der Darstellung den Nummern von 1 bis 11. Wenn Tryptophan-Moleküle vorhanden sind (6), binden sie sich an die inaktiven Repressor-Moleküle und aktivieren (7) diese so, dass sie sich an den Operator anlagern: Die Ablesung der Strukturgene wird blockiert (8). Das ist einleuchtend, weil die Enzyme zur Tryptophansynthese nicht hergestellt werden müssen, wenn genügend Tryptophan vorhanden ist.

Induktion: Aktivierung durch Ausgangsstoff

Enzymproduktion wird aktiviert durch den abzubauenen Stoff

Beispiel: Lactose-Operon



Repression vs. Induktion



- Gene für die Enzyme von Stoffsynthesen (*anabole Enzyme*) werden durch das Endprodukt gehemmt (Repression). Das Produkt aktiviert den Repressor.
- Gene für die Enzyme von Abbauvorgängen (*katabole Enzyme*) werden durch das Edukt aktiviert (Induktion). Das Edukt inaktiviert den Repressor.

	Repression durch das Produkt			Induktion durch das Edukt		
Konzentration des Produkts bzw. Edukts	sehr tief	mittel	sehr hoch	sehr tief	mittel	sehr hoch
Repressor-Moleküle	alle inaktiv	z. T. aktiv	alle aktiv	alle aktiv	z. T. aktiv	alle inaktiv
Operon	on	zeitweise on	off	off	zeitweise on	on
Bildung von mRNA	hoch	mittel	keine	keine	mittel	hoch
Enzymsynthese	schnell	langsam	keine	keine	langsam	schnell
Synthese/Abbau	schnell	langsam	keine Synth.	kein Abbau	langsam	schnell

Erhöhung der Genaktivität

- Neben Repressoren, die das Operon inaktivieren, gibt es auch *Aktivatoren*, die seine Aktivität erhöhen.
- Ob Lactose abgebaut wird, hängt auch davon ab, ob es generell zu wenig Glucose hat
 - Tiefe Glucosekonzentration: Aktivatorprotein bindet an den lac-Promotor und stimuliert die Transkription
 - Hohe Glucosekonzentration: Aktivatorprotein inaktiv, Stimulation entfällt, lac-Operon auch bei hoher Lactosekonzentration wenig aktiv

Genregulation bei Eukaryoten

Basiert auf Operon-Modell, aber viel komplizierter als bei Eukaryoten

- Regulation komplexer, weil komplizierter gebaut
- Durch Differenzierung verschiedene Gene aktiv
- Chromatin mit Eiweissen zusammengepackt
- Einfluss der Chromatinstruktur auf Regulation
- Bearbeitung des prä-mRNA zusätzliche Möglichkeiten zur Regulation